

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шубина Александра Сергеевна

**РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ЛИЦ ИЗ ГРУППЫ РИСКА ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Марина Анатольевна Уфимцева
Научный консультант:
кандидат медицинских наук
Владислав Владимирович Петкау

Екатеринбург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в России и странах мира. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований кожи.	13
1.2 Характерные клинические признаки злокачественных новообразований кожи.	25
1.3 Методы диагностики новообразований кожи.	29
1.4 Диспансерное наблюдение за лицами из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи. Применение автоматического анализа изображений новообразований кожи для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	51
3.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. Результативность методов вторичной профилактики.	51
3.1.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой в Свердловской области.	51
3.1.2 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости раком кожи в Свердловской области.	59
3.1.3 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой и раком кожи в управленческих округах Свердловской области.	64
3.1.4 Методы вторичной профилактики злокачественных новообразований кожи.	68
3.2 Выявление лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.	78
3.2.1 Характерные клинические признаки меланомы кожи.	78

3.2.2 Выявление пациентов из групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.	83
3.3 Разработка автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop»	87
3.4 Алгоритм ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи с использованием автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop»	93
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	99
ВЫВОДЫ.	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	116
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	136
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Опросник SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score) (Quéreux et al., 2011)	139
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Результаты, полученные при анализе программой «SkinCancerStop». Тест-опросник.	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Разработка комплекса мер, направленных на совершенствование методов профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, реализуется в Российской Федерации (РФ) согласно Указу Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», национального проекта «Здравоохранение», федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Злокачественные новообразования кожи занимают одно из ведущих мест в структуре общей онкологической заболеваемости в РФ [48]. К злокачественным новообразованиям кожи относятся базальноклеточный рак кожи (базалиома), плоскоклеточный рак кожи и меланома кожи. Среди злокачественных новообразований кожи наиболее часто встречается базальноклеточный рак кожи [44, 58]. Своевременная диагностика базальноклеточного рака кожи позволяет предотвратить обширную деструкцию тканей, снизить частоту рецидивов. Меланома кожи обуславливает 80,0 % летальных исходов от всех злокачественных новообразований кожи [116]. Пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи на поздних стадиях не превышает 18,0 %, на ранних стадиях – находится в диапазоне от 82,0 % до 97,0 %, что обуславливает важность ранней диагностики опухоли [163].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи, их клинические проявления зависят от географического положения региона, санитарно-гигиенических условий труда и быта населения региона, что обосновывает необходимость изучения региональных особенностей клинической картины и факторов риска для определения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи [29; 179]. В соответствии с приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»,

диспансерное наблюдение больных с предопухолевыми заболеваниями должно проводиться врачами-специалистами в медицинских организациях (в том числе врачами-дерматовенерологами).

Авторы отмечают недостаточный охват населения в РФ профилактическими программами по своевременному выявлению пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, их диспансерному наблюдению, сложности дифференциальной диагностики новообразований кожи, недостаточную онконастороженность среди врачей различных специальностей, несмотря на визуальную локализацию опухолей [5, 17, 32].

По данным авторов, междисциплинарное взаимодействие при ведении пациентов групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи недостаточно эффективно [42, 127].

Зарубежные исследователи отмечают эффективность программ ранней диагностики меланомы, включающих обучение пациентов самообследованию, медицинское наблюдение за лицами из групп риска, в том числе с использованием телемедицинских консультаций [57, 131, 145, 160, 161].

Исследователи отмечают, что автоматическая компьютерная обработка цифровых дерматоскопических изображений с использованием искусственного интеллекта является наиболее перспективным методом для ранней диагностики МК [120, 141, 169].

Следовательно, изучение региональных клинико-эпидемиологических признаков злокачественных новообразований кожи, а также разработка профилактических мероприятий по ранней диагностике и наблюдению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, включающих создание и внедрение инновационных методов обследования, представляет научный и практический интерес.

Степень разработанности темы диссертации

Отечественные и зарубежные ученые проводят многочисленные клинико-эпидемиологические исследования злокачественных новообразований кожи, изучение эффективности дерматоскопии и других неинвазивных инструментальных методов диагностики, таких как, конфокальная микроскопия, спектрофотометрический интракутанный анализ. Однако разработка и изучение эффективности профилактических медицинских технологий по выявлению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, особенности диспансеризации таких лиц в промышленном регионе с высокими показателями экономического роста и развития, низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, включающие использование инструментальных методов, основанных на искусственном интеллекте, ранее не проводилось. Всё вышеперечисленное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать научно-обоснованные рекомендации по диспансеризации пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи на основании результатов комплексного исследования эпидемиологических, клинических, инструментальных показателей и разработки инновационной автоматизированной диагностической программы.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность современных методов профилактических мероприятий по выявлению лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.
2. Оценить признаки, характерные для лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи в крупном регионе с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.
3. Разработать Web-приложение для определения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, включающее

автоматизированную программу с применением нейронных сетей «SkinCancerStop», позволяющее объективизировать признаки неоплазий кожи.

4. Разработать алгоритм ведения пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверточных нейронных сетях.

Научная новизна

На основании результатов комплексного исследования эффективности современных методов вторичной профилактики, а также клинических признаков злокачественных новообразований кожи у лиц, проживающих в крупном регионе с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, определены современные стратегия и тактика профилактических мероприятий. Создано Web-приложение для ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи, включающее тест-опросник для выявления лиц из группы риска и автоматический имидж-анализ изображений новообразований кожи с точностью диагностики 96,0 % (свидетельство о регистрации программ для ЭВМ (RUS 2018614153 от 02.04.2018), (RUS 2019611425 от 25.01.2019).

Теоретическая и практическая значимость работы

Создан и функционирует дерматоонкологический кабинет в ГБУЗ СО СОКВД (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловский областной кожно-венерологический диспансер), в котором осуществляется консультативная помощь врачам медицинских организаций Свердловской области по вопросам диагностики злокачественных новообразований кожи, оказывается первичная медико-санитарная специализированная медицинская помощь населению, диспансерное наблюдение лиц групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

Впервые предложен алгоритм ведения пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверточных нейронных сетях, позволяющего выявлять лиц из группы риска на основании анализа индивидуальных клиничко-анамнестических признаков, а также автоматического имидж-анализа дерматоскопических изображений новообразований кожи.

Для практического здравоохранения разработаны и зарегистрированы в рамках непрерывного медицинского образования дополнительные профессиональные образовательные программы цикла повышения квалификации «Дерматоонкология. Основы дерматоскопии», «Дерматоонкология» для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов, с целью совершенствования у специалистов профессиональных компетенций по диагностике опухолей кожи.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных исследований по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике, методах диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи, в том числе методов диагностики с применением современных информационных технологий, а также по определению и диспансеризации лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

В настоящем исследовании применялись следующие методы: анкетно-опросный, клинический, физикальный, инструментальный и статистический. Инструментальный метод диагностики включал дерматоскопию с фотодокументированием новообразований кожи. Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Существующие методы скрининга по выявлению злокачественных новообразований кожи, в том числе диспансеризация, являются недостаточно эффективными, о чем свидетельствует низкий удельный вес активно выявленных пациентов с злокачественными новообразованиями кожи, а также высокая доля лиц с злокачественными новообразованиями кожи старше 60 лет, диагностированных на поздних стадиях, положительный темп прироста показателя за последние 15 лет.

2. Основными факторами, способствующими несвоевременной диагностике злокачественных новообразований кожи, являются низкая онконастороженность населения и специалистов, что обусловлено отсутствием субъективных симптомов у пациентов, локализация злокачественных новообразований кожи в труднодоступных для самостоятельного осмотра местах, высокий удельный вес лиц с меланомой, возникшей *de novo*, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения лиц групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, а также следует учитывать в условиях междисциплинарного взаимодействия работы специалистов при проведении диспансеризации.

3. Программный комплекс, основанный на сверточных нейронных сетях, позволяет проводить автоматический имидж-анализ дерматоскопических изображений новообразований кожи специалистами, а также оценивать индивидуальные клинико-anamнестические признаки, с целью выявления лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи.

4. Алгоритм выявления пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, а также их дальнейшая диспансеризация с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверточных нейронных сетях, повышает точность диагностики на ранних стадиях.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, статистическим расчетом необходимой выборки пациентов, распределение их в группы по гендерным принципам, лицензионных программ и методов статистической обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения исследования доложены и обсуждены на: 10-й юбилейной научно-практической конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2016); 1-й, 2-й и 3-й Международной (71-й, 72-й и 73 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2016, 2017, 2018); 22-м Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018); 2-м Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018); 11-м Уральском Конгрессе по здоровому образу жизни (Екатеринбург, 2019); 19-м Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2019). Работа представлена на конкурсы: Программа «УМНИК 2016», при поддержке регионального Фонда содействия инновациям в г. Екатеринбург, научно-прикладная работа «Мобильное приложение «SkinCancerStop», направленная на раннюю диагностику ЗНК, включающую маршрутизацию пациентов в МО. Призер конкурсов: инновационный конкурс «Минута Технославы» (2017 г.), проводимого при поддержке Губернатора СО, номинация «Инновации в социальной сфере», проект «Мобильное приложение для ранней диагностики злокачественных опухолей кожи «SkinCancerStop» (II место). Конкурс «Ученые УГМУ – здравоохранению Урала, 2017», работа «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников» (I место). Предакселератор Generation S 2017, проект «SkinCancerStop Мобильное приложение для ранней диагностики злокачественных опухолей кожи» (II место).

Всероссийский проект «Моя страна – моя Россия», (2018 г.), региональный этап, работа «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников» (II место). Руководитель команды победителей одаренных детей в ОЦ «Сириус» г. Сочи (январь, 2018), проект «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников».

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Дерматология и венерология» ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы: «Риск-ориентированный подход к профилактике и диспансеризации лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи», номер государственной регистрации АААА-А17-117100340002-5.

Внедрение результатов исследования

Теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, при проведении практических занятий для студентов, при проведении образовательных семинаров для ординаторов кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, а также при оказании медико-профилактической помощи пациентам в ГБУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», ГОАУЗ «Мурманский областной Центр специализированных видов медицинской помощи».

Дополнительные профессиональные образовательные программы цикла повышения квалификации «Дерматоонкология. Основы дерматоскопии», «Дерматоонкология» для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов реализуются на кафедре

дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках программы НМО (обсуждена и одобрена на Учёном совете факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, от 27.01.2017, протокол № 5).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 2 свидетельства на программу для электронных вычислительных машин и 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 183 источниками, из которых 127 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 26 таблиц и 20 рисунков.

Личный вклад автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования. Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, осуществлен сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также самостоятельно проведено анкетирование, клинико-инструментальное обследование пациентов, написание глав диссертации, статистическая обработка данных и оценка результатов исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в России и странах мира. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований кожи

Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) относятся к новообразованиям визуальной локализации, однако их дифференциальная диагностика сложна, что обусловлено многообразием клинических форм как преканцерозов, так и злокачественных неоплазий. Среди ЗНК наиболее часто встречаются базальноклеточный рак кожи (базалиома, БКРК), плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) и меланома кожи (МК) [29, 44, 58; 61; 179].

Заболеваемость ЗНК зависит от географического положения региона, природных, климатических условий, экологического фона, а также расовых, национальных особенностей, санитарно-гигиенических условий труда и быта населения [29; 179]

Рак кожи (РК, немеланомный рак кожи) – группа ЗНК, которая включает БКРК, занимающий от 75,0 % до 97,0 % от всех эпителиальных ЗНК, ПКРК, на долю которого приходится от 5,0 % до 15,0 %, и редко встречающийся рак придатков кожи (сальных и потовых желез, волосяных фолликулов), составляющий менее 1,0 % от всех видов немеланомного рака кожи [3, 7]. В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями РК в последние десятилетия занимает от 1 до 3 мест в большинстве стран мира [48]. J. Malvehy et al. (2017) отмечают, что на долю РК приходится 80,0 % и 20,0 % от всех видов ЗНК.

Базальноклеточный рак кожи – самая часто встречающаяся неоплазия кожи. Показатели заболеваемости БКРК различаются в регионах достигая крайне высоких в странах с жарким климатом. В Австралии в 2012 г. заболеваемость составила 336,0 на 100 тыс. населения у мужчин и 251,0 на 100 тыс. населения у женщин [28, 102, 109, 149, 170, 179].

По данным «Фонда борьбы с раком кожи» («Skin Cancer Foundation») в США каждый год заболеваемость РК превышает суммарный показатель злокачественных опухолей молочной железы, простаты, легкого, толстого кишечника [163].

В России в 2016 году зарегистрировано 66 355 больных РК, что составило 50,9 на 100 тыс. населения [48]. ПКРК является вторым наиболее распространенным немеланомным раком, но в отличие от БКРК обладает способностью к метастазированию [108].

Особую роль среди всех ЗНК занимает меланома, являясь социально значимой проблемой в связи с высоким уровнем летальности, что обусловлено значительным метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью терапии поздних форм заболевания. Около 60 000 новых случаев инвазивной МК диагностируется ежегодно в США [9, 54, 58, 179].

Наиболее высокие показатели заболеваемости МК также регистрируются в Австралии, Новой Зеландии (до 29,0 на 100 тыс. населения) [7, 19, 170]. Распространенность меланомы в Европе составляет 13,2 на 100 тыс., варьируя от 26,6 на 100 тыс. в Норвегии до 13,1 на 100 тыс. во Франции, 8,3 на 100 тыс. в Испании [127, 179].

Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости МК выявлены в Алжире, у коренного и черного населения США, у народов Уганды, Зимбабве, Кореи, Японии, Китая – 0,1–1,5 на 100 тыс. населения [28].

В России в 2016 году выявлено 9 607 больных меланомой, что составило 7,1 на 100 тыс. населения [48].

Меланома, занимая в структуре всех форм ЗНК не более 10,0 %, ответственна за 80,0 % летальных исходов, приходящихся на данную группу опухолей. Исследователи отмечают, что МК диагностируют на поздних стадиях, несмотря на то, что она относится к опухолям наружной локализации. Авторы отмечают, что средняя пятилетняя выживаемость больных МК на поздних стадиях не превышает 18,0 %, а медиана продолжительности жизни – 7,8 мес. Диагностика на ранней стадии заболевания значительно улучшает прогноз.

Установлено, что 10-летняя выживаемость больных меланомой кожи в группе больных со степенью инвазии по Бреслоу менее 0,5 мм находится в диапазоне от 82,0 % до 97,0 % [17, 47, 116, 149]. Показатель выживаемости колеблется от 80,0 % до 90,0 % в Западной Европе и от 50,0 до 75,0 % – в Восточной Европе [49, 127].

Согласно докладу ВОЗ, каждый год до 48 000 случаев смертей связаны с меланомой [58]. По данным Национального центра статистики (National Center for Health Statistics (NCHS) в 2017 году в США ЗНК стали причиной смерти 13 590 человек. Авторы отмечают, что МК регистрируется преимущественно у мужчин (до 60,0 %) [155].

В большинстве регионов России, Белоруссии МК чаще болеют женщины, а вот в западных странах, наоборот, мужчины, например, в Литве, Польше, Финляндии, Словакии, Канаде, США [26].

По данным Национального центра статистики (National Center for Health Statistics (NCHS) в 2017 году в США у мужского населения заболеваемость МК и РК заняли 5 место (6,0 %) – 52 170 случаев [155].

По литературным данным РК чаще возникает в возрасте от 50 до 69 лет, средний возраст составляет $(64,4 \pm 3,3)$ года. В возрастной структуре больных РК лица пожилого и старческого возраста находятся в диапазоне от 72,0 до 78,0 %, однако в последние годы имеется тенденция к снижению возраста пациентов. Так описаны случаи БКРК у девочек 15 и 17 лет [2, 3].

Анализ базы данных Национального института рака США (Surveillance, Epidemiology and End Results program, 2006–2010 гг.) показывает, что средний возраст пациентов на момент постановки диагноза МК составляет 61 год. При этом в 0,6 % случаев МК была диагностирована в возрасте до 20 лет, у лиц в возрасте от 20 до 54 лет – в 34,3 %, старше 55 лет – в 64,4 % случаев [47, 89, 133, 146].

Исследователи указывают, что доля лиц в возрасте от 35 до 54 лет достигает 35,0 % [177].

В США МК входит в 10 наиболее частых злокачественных новообразований

среди белого населения в возрасте 0–14 лет, у подростков занимает четвертое (у девочек) и шестое (у мальчиков) места. Пятилетняя общая выживаемость детей с МК в развитых странах составляет 93,0 %. По данным программы SEER, выживаемость пациентов с МК в возрасте моложе 20 лет за период с 1973 по 2001 гг. составила 96,1 %, 77,2 % и 77,2 % при локализованной, местнораспространенной и диссеминированной формах соответственно [3, 4, 27].

Выделяют экзогенные и эндогенные факторы, предрасполагающие к развитию ЗНК. К экзогенным относят воздействие инсоляции, различные промышленные химические канцерогены, лекарственные препараты, механические повреждения кожи, вирусные инфекции; к эндогенным – генетические факторы, включающие наследственность, фенотип, личный анамнез по заболеваемости ЗНК, а также важно сочетание этих показателей.

Среди значимых маркеров риска ЗНК установлены фенотипические характеристики пациентов. Наиболее подвержены развитию лица со светлыми или рыжими волосами, голубыми и зелёными глазами, многочисленными веснушками, светлая кожа, I-II фототип кожи по Т. Fitzpatrick, повышенный индекс массы тела [29, 44, 45, 122, 146].

Генетические факторы играют значимую роль в патогенезе опухолей.

Авторы также отмечают, что обнаружен ген РТСН в хромосоме 9q22.3 генома человека, мутации которого приводят к развитию БКРК. У пациентов, страдающих ПКРК, наблюдаются мутации гена TP53, который является одним из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста [44, 119]. У больных РК наследственная предрасположенность к опухолям установлена в 28,0 % случаев [45]. Из них более чем в 78,6 % случаев онкологическая патология выявлена среди родственников первой степени родства и у 21,4 % лиц – второй степени.

Достижением молекулярной биологии стало понимание участия Hedgehog-сигнального пути в канцерогенезе БКРК. Мутации, приводящие к патологической активности этого сигнального пути, определяются в 90,0 % случаев БКРК и некоторых случаях медуллобластомы, что открывает новые

подходы к терапии данных заболеваний. Роль патологической активности Hh-сигнального пути в канцерогенезе впервые описана у пациентов с синдромом Горлина – Гольца (синдром базальноклеточных неоплазий), редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. У пациентов обнаружена мутация в гене *Ptch1*, приводящая к дисфункции рецептора *Ptch1* в виде лиганд-независимой активации. Это приводит к стойкому снижению супрессии белка *Smo*, и, следовательно, патологической активации Hh-сигнального пути. Роль экспрессии микро-РНК (miR) [44, 119, 157].

Установлено, что РК развивается в условиях снижения функциональной активности Т-лимфоцитов и естественной киллерной цитотоксичности. У больных синдромом Горлина – Гольца выявлено снижение активности нормальных киллеров до 3,0 %, при норме 50,4 %, что приводит к выраженному дефициту клеточного иммунитета в звене, ответственном за противоопухолевую активность, и является предпосылкой развития у больных множественных очагов поражения и патологии внутренних органов. Также доказано наличие мутаций в гене *PTCH*, расположенном в хромосомном локусе 9q 22.3 q31 [2, 44].

В развитии РК немаловажную роль играют фоновые заболевания, как наследственные, так и приобретенные.

Среди многочисленных факторов риска РК авторы особо отмечают хронические длительно существующие дерматозы, которые могут со временем трансформироваться в РК и нуждаются в повышенном внимании дерматовенерологов и онкологов. К облигатным предраковым дерматозам относятся: болезнь Боуэна, эритроплазия Кейра, экстрамаммарная форма болезни Педжета, хронический лучевой дерматит, пигментная ксеродерма, актинический кератоз. Факультативные предраковые дерматозы – это кожный рог, верруциформная эпидермодисплазия, кератоакантома, папилломатоз кожи. Исследователи отмечают, что в группу риска входят пациенты с дерматозами, сопровождающимися патологической регенерацией, в том числе, эритематоз, туберкулезная волчанка, псориаз, трофические язвы, хроническая язвенная пиодермия, обширные рубцы. Описаны случаи развития РК на фоне рубцовых

изменений, частота возникновения которого варьирует от 1,5 % до 6,0 % случаев от общего числа больных раком кожи [44, 119].

По данным ретроспективного исследования, проведенного в Дании и включающего данные за период с 1923 по 2004 гг. было выявлено всего 412 случаев развития рака кожи на фоне рубцов [107].

В. И. Альбанова описывает ребенка 8 лет с множественными очагами ПКРК на фоне пигментной ксеродермы [1].

Большое значение в патогенезе онкологических заболеваний имеет вирус индуцированный канцерогенез. Особый интерес в связи с выраженным онкогенезом представляет вирус папилломы человека. ПКРК ассоциирован с HPV-инфекцией кератиноцитов (Human papillomavirus infection – вирус папилломы человека). Вирус папилломы человека типов 16, 18, 31, 33, 35 и 45 вызывает плоскоклеточный рак вульвы, полового члена, анального канала и ногтевых валиков. Трансформирующим и канцерогенным потенциалом обладают продукты ранних генов вируса папилломы человека – Е6 и Е7, в меньшей степени – Е5. Продукты этих генов взаимодействуют с клеточными генами – супрессорами опухолевого роста, что приводит к их инактивации и неконтролируемому росту инфицированных клеток с накоплением в них геномных мутаций [3, 44, 99].

Установлено наличие ДНК вируса папилломы человека в тканях доброкачественных опухолей и РК. Наличие ВПЧ у пациента совместно с трансплантацией органов ассоциирован с 1,5–3 кратным увеличением риска развития ПКРК у когорты пациентов [100]. Е. N. Pritchett et al. (2016) провели когортное исследование, наблюдая за 413 пациентами, которым была проведена трансплантация органов и выявили, что у 15 пациентов (5,8 %) развитие РК обусловлено воздействием ВПЧ.

У больных РК определяется иммуносупрессия, влияющая на клеточное звено иммунитета, фагоцитарную активность, выработку эндогенных интерферонов, иммуноглобулинов классов А, М, G. Наиболее выраженный иммунодефицит выявлен при язвенных, особенно рецидивирующих, формах

БКРК, составляющих 64,0 %. Также доказано, что РК чаще развивается и протекает более агрессивно у иммуносупрессивных больных лимфопролиферативными заболеваниями, СПИДом. J. N. Bouwes Bavinck et al. (2018) отмечают, что риск развития РК после трансплантации органов увеличивается в 100 раз. В систематическом обзоре M. Matinfar et al. (2018) оценивали риск развития РК у реципиентов трансплантируемой почки, включающих 36 021 пациент. Частота развития РК составила 12,6 %, при этом зарегистрировано большинство случаев ПКРК (55,0 %).

Имеются сообщения о развитии ПКРК у пациентов с псориазом после сеансов ПУВА-терапии, фотохимиотерапии, у лиц, получавших лучевую терапию, в том числе, излучением Букки и электронным излучением [44].

K. A. Su, L. A. Habel et al. (2018) изучили связь между развитием ПКРК и приемом фотосенсибилизирующих антигипертензивных средств (антагонисты альфа-2-рецепторов и диуретики: петлевые, калийсберегающие, тиазидные и комбинированные). По сравнению с людьми, не принимающими антигипертензивные средства, риск развития ПКРК был увеличен при использовании данных средств ($HR = 1,17$), тогда как при использовании средств без фотосенсибилизации связи не наблюдалось ($HR = 0,99$).

Ученые из Нидерландов выявили риск развития РК на фоне приема иммунодепрессантов у больных атопическим дерматитом. При наблюдении за 557 пациентами с атопическим дерматитом, принимающих оральные иммунодепрессанты (циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, такролимус, системные глюкокортикостероиды, микофенолятами), у 18 из них (3,2 %) установлен рак кожи. В исследовании не отмечена зависимость от длительности приема препаратов [147]. Кроме того, авторы указывают, что атопия не является доказанным фактором риска развития меланомы [104].

Кроме того, установлено, что ПКРК может развиваться как нежелательное явление в результате терапии метастатической МК препаратом Вемулофениб (Зельбараф) [44].

В настоящее время генетические основы развития МК не вызывают

сомнения. Меланома кожи является генетически гетерогенным заболеванием. С позиции современной молекулярной биологии, патогенез МК рассматривается как специфический тип нарушений функционирования целого ряда систем, отражающих взаимодействие белковых молекул, ДНК, РНК и различных метаболитов. Авторы отмечают, что не только генетические механизмы, но и динамические изменения межмолекулярных взаимодействий составляют патогенетическую суть МК [47].

При развитии меланомы до 12,0 % встречаются внутрисемейные случаи, при этом указывается на аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрацией или на более сложный генетический механизм наследования меланомы [47, 125, 138].

Ассоциация с хромосомой 9p21 отмечается в 50,0 % семей с меланомами, первый ген восприимчивости к меланоме был установлен с помощью клонирования – ген опухолевого супрессора *CDKN2A* (ингибитор циклинзависимой киназы 2A). Позднее был установлен ген – кодирующий клеточную пролиферацию – *CDK4* (онкоген циклинзависимой киназы 4). Мутации в этих генах (*CDKN2A* и *CDK4*) обуславливают 20,0–25,0 % случаев повышенного риска заболеваемости в семьях. Примерно 20,0–40,0 % родственников с семейными меланомы во всем мире имеют зародышевые мутации в *CDKN2A*, расположенный на хромосоме 9p21 [47, 56, 117]. Семейный синдром атипичных множественных меланом (FAMMM-синдром) связан с генетическими мутациями *CDKN2A* [117].

Одним из вероятных механизмов канцерогенеза является нарушение взаимодействий таких белков, как p53, MDM2, p14ARF, p16Ink4a, COX-2, BMI-1, YB-1 X. Данные D. Mihic-Probst et al. (2007) свидетельствуют о наличии у МК свойств стволовой клетки. Исследование показало, что среди первичных опухолей экспрессия BMI-1 была выше в случаях метастазирования опухоли, чем в случаях течения МК без метастазирования.

В развитии меланомы установлены мутации *vNF1*, *NRAS*, *BRAF*non-V600E, или *KIT* [169].

P. Giavedoni et al. (2017) описали случаи развития нескольких МК на месте диспластических невусов и de-novo и очагов БКРК у двух сестер-близнецов 28 лет при динамическом наблюдении. У сестер был установлен редкий генетический синдром множественных опухолей с аутосомно-доминантным наследованием, поломкой в гене p53 Ли-Фраумени (Li-Fraumeni syndrome (LFS)). Ранее были описаны спорадические и спорные случаи развития меланомы при данном синдроме [90].

Важным фактором в развитии МК является личный анамнез.

Одним из факторов риска меланомы является личный анамнез, первичная меланома или РК. Ученые из Калифорнии доказали, что у пациентов с меланомой в анамнезе риск развития второй первичной меланомы выше в 25 раз [153]. Другие исследователи отмечают, что у больных МК риск развития данной опухоли, по сравнению с общей популяцией, увеличивается в 9 раз и сохраняется на протяжении более 20 лет [158].

Значительную роль в возникновении МК у белокожего населения играет наличие как типичных приобретённых, так и диспластических невусов [20, 58].

Авторы отмечают появление акрально-лентигозных меланом на фоне кератодермий ладоней и подошв [132].

По данным австралийских ученых, риск развития меланомы на фоне трансплантации органов составил 2,71 [93].

К экзогенным факторам развития ЗНК, как и в целом злокачественных новообразований любых локализаций, относят канцерогены.

Важная роль в возникновении опухолей кожи принадлежит химическим канцерогенам, которые могут вызывать мутации ДНК, как при однократном воздействии высокой дозы вещества, так и при повторных воздействиях химического фактора разной концентрации. Многими исследованиями установлена повышенная канцерогенная опасность полициклических ароматических углеводородов, циклических аминов, продуктов переработки нефти, каменного угля, сланцев, условий вредного производства в горячих цехах и уранового производства с выделением радионуклидов, воздействия на кожу

минеральных масел, смол, мышьяка, инсектицидов, гербицидов, нефтепродуктов и других химических веществ. Известен ряд химических веществ, таких как бензол, 3,4-бенз(а)пирен, которые могут повышать риск раковых заболеваний [3, 29]. Воздействие на кожу канцерогенных веществ, таких как каменноугольная смола, пек, мышьяк, сажа, парафин, неочищенный керосин, креозот, минеральные масла, вызывают воспаление, гиперплазию и атрофию клеток на контактных участках кожи. На таком фоне появляются очаговые пролифераты, переходящие в злокачественную опухоль [44].

Главную роль в развитии ЗНК играет ультрафиолетовое облучение, как естественное, так и искусственное.

Существенную роль в развитии ЗНК, по данным разных авторов, играет солнечная радиация, лучи ультрафиолетового спектра, на которые приходится около 5,0–6,0 % от суммарного солнечного излучения на поверхности Земли. Этиологическая доля УФО варьирует от 65,0 до 90,0 %. Авторы указывают, что в низких широтах озоновый слой в среднем в 2–2,5 раза тоньше, чем в высоких, следовательно, в высоких широтах меньше оказывается влияние активной УФО [44].

Так, в США и Японии заболеваемость РК увеличивается по мере перемещения к южным территориям, распространённость меланомы выше в Техасе, чем в Миннесоте.

Среди факторов риска ЗНК выделяют характер воздействия УФО. Исследователями показано, что солнечные ожоги 2–3 степени повышают риск развития ЗНК [44, 140, 167].

На роль ультрафиолетового излучения в патогенезе РК указывают высокая встречаемость ЗНК в южных районах, заболеваемость белокожего населения, преимущественная локализация очагов на открытых участках тела, зависимость между уровнем заболеваемости РК и инсоляцией, обусловленная географическим расположением региона. Также, данный факт подтверждается тем, что до 90,0 % рака кожи локализуется на открытых участках кожи, преимущественно на голове и шеи [44].

В Германии с 01.01.2015 ПКРК и актинический кератоз отнесены к профессиональным заболеваниям № 5103 у лиц, работающих на открытом солнце [136].

В 2011 году в Канаде была оценена связь между развитием РК и профессиональным воздействием солнечного облучения. По оценкам экспертов, 2 846 (5,3 %) из 53 696 вновь выявленных случаев БКРК и 1 710 (9,2 %) из 18 549 новых случаев ПКРК обусловлены воздействием УФО на рабочем месте [164].

Многие авторы отмечают роль и искусственного УФО, которое повреждает ДНК клеток, как и естественное [29, 44, 58, 138, 140, 167]. Этиологическая роль солярия в возникновении меланомы колеблется от 13,0 до 42,9 % [1, 29, 45, 144, 146, 158, 183]. В 2012 году был проведен метаанализ, основанный на 27 исследованиях, доказано, что относительный риск развития меланомы составляет 1,2 после использования солярия [124].

Также, авторы отмечают, что относительный риск развития меланомы составляет 1,87 при активном загорании до 35 лет [124].

Повышенную чувствительность кожи к солнечной инсоляции могут вызывать лекарственные препараты (тетрациклины, сульфаниламиды, фенотиазины, тиазиды, гризеофульвин) и некоторые травы, особенно содержащие кумарин [29, 44, 58].

В Канаде было проведено когортное исследование, включающее 70 570 человек в возрасте 24–75 лет с оценкой развития рака у населения, занимающегося сельскохозяйственными работами. Среди канцерогенных факторов установлены пестициды, также повышенное воздействие УФО. Результаты оценивались CanCHES (Коллегия канадской переписи здравоохранения и окружающей среды), исследование проводилось за период с 1992 по 2010 гг. У работников сельского хозяйства мужского пола отношение рисков развития меланомы составило $HR = 1,15$, у женщин $HR = 1,79$ [70].

Исследователями из Швейцарии D. Vienneau et al. (2017) было установлено, что неблагоприятным фактором риска, влияющим на выживаемость и смертность

от меланомы, является радон в сочетании с УФО на предприятиях.

Для развития МК имеет важное значение генетическая предрасположенность (эндогенные факторы) в сочетании с инсоляцией (экзогенные факторы). Авторы отмечают, что ЗНК встречаются чаще у мужчин и у лиц европеоидной расы, живущих в регионах с повышенной инсоляцией [58].

Также исследователи указывают, что мутации в хромосоме 9q22.3 генома человека могут возникать под действием УФО [3, 138]. Подтверждением этого является высокий риск развития РК при фотосенсибилизации у больных с редкими наследственными заболеваниями, такими, как альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром невоидной базальноклеточной карциномы роста [44].

Примечательно, что у китайцев МК встречается чаще, чем у индейцев Нового Света. У африканцев МК встречается в 5–7 раз реже, чем у лиц европейского происхождения, причём в 80,0 % случаев наблюдается акральная форма опухоли [11, 49, 77, 93].

В Финляндии и Швейцарии отмечается максимальный в Европе уровень заболеваемости меланомой. Объясняется это тем, что население данных стран имеет преимущественно I-II фототип кожи по Т. Fitzpatrick (1975), наименее стойкий к повреждению ультрафиолетом [49].

Таким образом, высокая заболеваемость ЗНК и смертность, преимущественно от меланомы, обуславливают необходимость изучения этиопатогенетических факторов. Установлены факторы риска, однако имеются региональные особенности, связанные с географическим расположением, национальными особенностями, производственными факторами, которые требуют дальнейшего изучения для профилактики, разработки медико-профилактических программ.

1.2 Характерные клинические признаки злокачественных новообразований кожи

К распространенным ЗНК относятся базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи и меланома кожи.

В клинико-морфологической классификации меланомы выделены кожная и внекожная формы. Меланому кожи, согласно классификации W. H. Clark et al. (1967), подразделяют на поверхностно-распространённую; узловую; злокачественное лентиго (лентиго-меланому); акрально-лентигинозную форму.

В соответствии с клинико-морфологической классификацией ВОЗ (2006) выделяют следующие формы БКРК: поверхностный, нодулярный (солидный), микронодулярный, инфильтративный, фиброэпителиальный, БКРК с придатковой дифференцировкой, базально-плоскоклеточный (метатипический) рак, кератотический, кистозный, аденоидный, морфеаподобный, инфундибулокистозный, пигментный и другие редкие варианты. Однако в повседневной практике ограничиваются клинической классификацией БКРК. По данным Т. Fitzpatrick (1982), выделяют пять клинических форм: опухолевую, язвенную, склеродермоподобную, поверхностную и пигментированную.

Классификация Б. А. Беренбейна, А. М. Вавилова и В. В. Дубенского (2002), выделяет поверхностную, опухолевую, язвенную, пигментную и склеродермоподобную формы БКРК [2].

Плоскоклеточный рак кожи, согласно клинической классификации А. П. Шанина (1969), разделяют на поверхностную, инфильтрирующую или глубоко проникающую и папиллярную формы [10].

Излюбленной локализацией БКРК до 97,0 % является внутренний угол глаза, лоб, крылья носа, кожа носогубной складки [10].

Опухолевая (узловая) форма БКРК встречается чаще у мужчин и локализуется на голове и шее [157].

По данным В. Н. Волгина и др. (2013), при давности заболевания БКРК до года преобладали (85,6 %) больные с единичными опухолями. При давности

процесса более 12 лет число больных с единичными опухолями снижалось в 1,9 раза (85,6 % против 45,2 %), с множественными опухолями возрастало в 3,8 раза (14,4 % против 54,8 %). Отмечено, что при множественных очагах БКРК чаще регистрируются поверхностные формы. Локализуется БКРК преимущественно на открытых участках кожного покрова. В 72,7 % случаях БКРК возникает на коже головы, редко, в 8,7 % случаях, на коже туловища и в единичных – на нижних конечностях (2,3 %), шее (1,7 %) и верхних конечностях (1,0 %). В 13,6 % случаев опухоли локализовались в двух и более анатомических областях.

Пигментная форма БКРК, по данным разных авторов, встречается от 0,01 до 25,0 % случаев. Наиболее часто данная форма локализуется на голове и шее, редко на конечностях [139].

Преимущественная локализация ПКРК – открытые участки тела, лица, спинка носа, особенно часто поражается кожа головы и лица – в 72,8–90,6 % случаях. По данным разных авторов, наиболее частая локализация (до 90,0 %) – это верхние конечности и область головы и шеи [157].

Поверхностная форма ПКРК встречается чаще всего, с излюбленной локализацией на веках, крыльях носа, реже – на щеках.

В исследовании E. Sari (2017), включающем обследование 148 пациентов с немеланомным раком кожи, из них 63 женщины и 85 мужчин, было выявлено 163 опухоли (111 БКРК и 52 ПКРК).

Авторы отмечают, что у 92,0 % пациентов РК локализовался в области головы и шеи. Наружный нос был наиболее частой локализацией в области головы и шеи (21,4 %), а верхняя конечность была второй по частоте встречаемости локализацией (4,1 %). Множественные опухоли были отмечены в 6,7 % случаев.

По данным зарубежных авторов, среди европеоидных популяций МК чаще встречается на спине и плечах у мужчин и нижних конечностей у женщин. Однако, у популяции в низкоширотных регионах, таких, как Австралия, у обоих полов чаще всего МК диагностируется на голове и шее. Преимущественная

локализация МК – это плечи, область спины у мужчин, очень редко опухоль обнаруживается на ягодицах, у женщин в области скальпа [72, 179].

Т. Fitzpatrick в 1997 г. описывал типичную локализацию МК на верхней части спины у мужчин, на голени – у женщин. Чаще МК встречается у женщин [54, 72, 126].

Поверхностно-распространяющаяся МК составляет около 70,0 % всех случаев, характеризуется относительно благоприятным прогнозом. Чаще встречается у женщин, излюбленная локализация у мужчин – это спина, у женщин – голень [126].

В Соединенных Штатах более 40,0 % пациентов с МК старше 65 лет, что является неблагоприятным прогностическим фактором и обуславливает 60,2 % смертей от данной патологии [126].

Поверхностно-распространенная форма МК чаще наблюдается у населения молодого возраста с излюбленной локализацией на открытых участках кожи. МК у пожилых пациентов, связанная с хроническим солнечным повреждением, поражает кожу областей головы и шеи, конечностей, сочетаясь с другими клиническими признаками хронического, кумулятивного воздействия солнца, таких как солнечный эластоз, лентиги и актинический кератоз [157].

Узловая МК встречается до 30,0 % случаев, преимущественно у белого населения среднего возраста, с характерной локализацией на туловище, голове, шее [126].

Злокачественное лентиги регистрируется по данным разных авторов в 4,0–10,0 % случаев. При этом типе опухоль прогрессирует медленно в течение 10 и более лет. Встречается у обоих полов, преимущественно локализуется на открытых участках кожи, чаще на носу и щеках у пожилых пациентов [126, 157].

Акрально-лентигинозная меланома (АЛМ) наблюдается в 2,0–8,0 % случаев. Однако, у лиц с темной кожей (негроидной расы, азиатов и латиноамериканцев) на ее долю приходится от 50,0 до 70,0 % случаев. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома, встречается редко [8, 41, 54, 58, 126, 179]. Акральная меланома преимущественно беспигментная.

По данным Л. В. Демидова и др. (2003), от момента появления акральной меланомы до постановки диагноза проходит более 2,5 лет.

Меланомы *de novo* чаще диагностируется у лиц старше 60 лет, обычно локализуется на нижних конечностях, акрально. Чаще они являются беспигментными, а также более часто метастазируют, характерна низкая пятилетняя выживаемость больных [16].

По данным S. J. O'Shea et al. (2017), у 15,0 % ($n = 24$) пациентов меланома локализовалась в области головы и шеи, у 30,0 % ($n = 8$) – на туловище, у 24,0 % ($n = 38$) – на верхних конечностях и у 28,0 % ($n = 44$) – на нижних. Причем 89 (60,0 %) пациентов отмечали рост предшествующего меланомневуса, изменение формы его и цвета. Один симптом, рост невуса, был отмечен у 39,0 % пациентов. Из 149 лиц, которые сообщили о симптомах, 76,0 % ($n = 113$) описали изменение ранее существовавшего невуса.

А. Ю. Марочко (2008) опубликовала данные, включающие 121 случай первичной МК конечностей. Среди всех локализаций МК нижних конечностей занимала у женщин 1 место, у мужчин — 2-3 место, верхних конечностей – соответственно 4 и 6 места. Наиболее часто опухоль наблюдалась на плече (60,7 %) и голени (52,7 %).

А. Ю. Марочко и др. (2011), наблюдали 461 больного МК, из них, 166 мужчин и 295 женщин. У женщин чаще встречались МК нижних конечностей (36,3 %) и туловища (35,9 %), у мужчин – МК туловища наблюдалась у каждого второго (57,8 %), опухоли нижних конечностей диагностировались значительно реже (15,7 %). Существенных гендерных различий в частоте поражения верхних конечностей (12,5 % и 6,6 %) и области головы и шеи (9,2 % и 12,1 % соответственно) выявлено не было. При невогенных МК преобладали опухоли черного и темно-коричневого цвета ($70,4 \pm 3,3$ %) против ($55,2 \pm 3,6$ %) при МК *de novo*), в то время, как беспигментные новообразования значительно чаще диагностировались при МК *de novo* ($16,1 \pm 2,7$ %) и ($2,6 \pm 1,2$ %), соответственно). Изъязвление новообразования несколько чаще встречалось при МК *de novo* (57,3 %), чем при невогенных опухолях (51,9 %).

Исследователи из Бразилии провели кросс-секционное исследование и выявили 819 пациентов с МК из Жуанвилла в период с 2003 по 2014 гг., женщины составили 56,3 %. Наиболее часто МК локализовалась на туловище (35,1 %), верхних конечностях (25,1 %), голове и шеи (19,7 %). Среди женщин преобладание МК на нижних конечностях, у мужчин чаще поражались область головы или шеи, а также туловища. Поверхностно-распространяющаяся МК была наиболее распространенной формой (58,0 %) [88].

Ученые Малазии провели ретроспективное исследование за период с 1998 по 2008 гг. по оценке клинических и патоморфологических данных меланомы. Было зарегистрировано 32 случая, у 16 пациентов диагностирована МК на нижних конечностях, в 12 случаях – на стопе. В 91,6 % гистологические данные подтвердили узловую форму меланомы [137].

Таким образом, многообразие клинических форм ЗНК зависит от пола, возраста, расы пациента, морфологического типа опухоли, а также влияние оказывает географическое проживание. Изучение региональных особенностей клинических проявления ЗНК необходимо для разработки профилактических мероприятий по ранней диагностике ЗНК.

1.3 Методы диагностики новообразований кожи

В соответствии со стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению), утвержденным приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)», используются такие методы обследования, как, осмотр кожи, дерматоскопия, цитологическое, морфологическое (гистологическое) исследования.

Для диагностики РК для скрининга широко применяют метод дерматоскопии. «Золотым стандартом», подтверждающим диагноз является гистологическое исследование.

Оптическая когерентная томография позволяет оценить характерные признаки *in vivo*, такие как, кровеносные сосуды и их распределение в новообразованиях кожи, преимущественно используется для оценки немеланомного РК [85, 173].

Конфокальная микроскопия применяется для диагностики РК [95, 121, 173]. Данный метод диагностирует БКРК с чувствительностью 77,2 % и специфичностью 96,6 %. Однако данный метод применяется лишь в научно-исследовательских целях в связи с тем что он трудоемкий требуется дорогостоящее оборудование [134].

Зарубежными исследователями предлагаются иммунохимические методы для дифференциальной диагностики между РК и предраковыми заболеваниями (актинический кератоз, болезнь Боуэна). Так А. Azimi et al. (2018) описывают результаты исследования по выявлению специфических белков при немеланомном РК. ПКРК имел наибольшее количество белков (63 белка), болезнь Боуэна (58 белков) и актинический кератоз (46 белков). Шесть основных белков (APOA1, ALB, SERPINA1, HLA-B, HP и TXNDC5) были обнаружены при ПКРК в большем количестве.

В 1994 г. для дифференциальной диагностики МК предложены три оценочные системы (WHO Melanoma Program), а именно, алгоритм ABCD, 7-точечную систему Glasgow, правило ФИГАРО.

Правило ABCD разработано R. Friedman (1985), включает оценку пигментного новообразования кожи по четырем параметрам: А (asymmetry) – асимметрия пигментного образования; В (border) – неровные очертания; С (color) – цветовые вариации; D (diameter) – диаметр. При возникающих изменениях существующего меланоцитарного невуса авторы ориентируют на следующие ранние «настораживающие» клинические симптомы возможной малигнизации (ABCD-критерии меланомы): А – одна половина очага не похожа на другую;

В – границы очага зубчатые, в виде «ложной ножки»; С – различные цвета и оттенки; D – диаметр по самой длинной оси очага более 6 мм. Диагностическая точность метода повышается при использовании дополнительного критерия Е (evolution): выявление таких изменений новообразования пациентом и врачом, как форма, размер, цвет, изъязвление, кровоточивость в течение последнего года. Перечисленные объективные клинические изменения могут сопровождаться субъективными признаками, включающими жалобы на «ощущения» невуза, парестезии, легкий зуд. Авторы указывают, что чувствительность клинической диагностики меланомы с помощью правила ABCD варьирует от 57,0 % до 90,0 %, специфичность находится в диапазоне от 59,0 % до 90,0 %. Наличие трех и более признаков свидетельствует в пользу злокачественного новообразования [9, 14].

Разработанная исследователями из университета Glasgow (Шотландия) в 1989 г. семиточечная система Glasgow включает изучение семи признаков новообразования, три из которых основные, а именно, изменение размеров, объема (1); изменение формы, очертаний (2); изменение цвета (3); а также дополнительные, такие как воспаление (4); образование корки или кровоточивости (5); изменение ощущений, чувствительности (6); диаметр более 7 мм (7). По данным исследований чувствительность метода варьирует от 79,0 % до 100,0 % [9, 14].

Правило ФИГАРО предложено Т. Fitzpatrick, включает учет таких шести признаков меланомы, как Ф – форма выпуклая – приподнятая над уровнем кожи, что лучше визуализируется при боковом освещении; И – изменение размеров; Г – границы неправильные, «изрезанные края»; А – асимметрия; Р – размеры крупные, диаметр опухоли, превышающий диаметр карандаша (6 мм); О – окраска неравномерная, беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки [9, 14].

Л. В. Червонная (2014) указывает, что в литературе недостаточно внимания уделяется проблеме диагностики меланомы на начальных этапах ее развития, описанию ранних диагностических признаков. По мнению автора, активное информирование населения и врачей различного профиля о потенциальной

опасности пигментных образований кожи будет способствовать увеличению числа обращений пациентов и выявлений данного заболевания на ранних стадиях вследствие повышения онкологической настороженности.

Одним из методов неинвазивной диагностики меланомы кожи является дерматоскопия. В приказе Минздрава России от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология» дерматоскоп включен в перечень оснащения кабинета врача-дерматовенеролога. Метод дерматоскопии позволяет заподозрить ЗНК на ранних стадиях на основании визуализации эпидермиса, дермо-эпидермального соединения и сосочкового слоя дермы. По данным литературы, использование дерматоскопии повышает эффективность диагностики для ранней первичной МК на прединвазивной стадии роста. Дерматоскопия увеличивает диагностическую точность от 5 до 30 % по сравнению с визуальным клиническим осмотром, в зависимости от типа новообразования кожи и уровня навыков врача [6, 39, 79, 80, 84, 86, 97, 175].

Для облегчения оценки структур и характерных признаков, выявляемых с помощью дерматоскопа, предложены различные диагностические алгоритмы (pattern analysis, ABCD правило, 11-позиционный тест Menzies, правило 7 признаков Argenziano, пересмотренный pattern analysis, 3-ех позиционный тест) [6, 39, 84, 126]. Одним из простых и доступных алгоритмов при дерматоскопическом исследовании является трехбалльная система оценки меланомы, предложенная S. Chimenti, P. Soyer, G. Argenziano (2001). Согласно данному алгоритму оценивают асимметрию новообразования, наличие атипичной пигментной сети и бело-голубой вуали.

Необходимым методом диагностики и наблюдения пациентов групп риска является цифровая дерматоскопия [82, 172].

Одним из методов неинвазивной диагностики МК является СИАскопия – метод спектрофотометрического мультиспектрального интрадермального сканирования [168]. Данный метод позволяет получить изображения распределения в толще эпидермиса и дермы поглощающих свет хромофоров

(гемоглобина, коллагена, меланина) [22].

По данным Ascierto A. P. et al. чувствительность и специфичность СИАскопии при обнаружении МК составляли 66,6 % и 76,2 % соответственно.

Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия – это неинвазивная технология визуализации, которая позволяет получать изображения эпидермиса и сосочкового слоя дермы *in vivo* в режиме реального времени. По мнению разных авторов, чувствительность и специфичность данного метода варьируется в пределах 88,1–97,3 % и 83,0–96,3 %, соответственно. Применяется редко в связи с высокой стоимостью аппарата [91].

Мультиспектральная технология («MelaFind») использует излучение в диапазоне 400–1 000 нм, чтобы предоставить конечному пользователю серию цифровых изображений. Они обеспечивают многоспектральную информацию в пространственной и спектральной областях путем захвата интенсивности излучения в конкретной точке и в зависимости от длины волны, соответственно. В многоцентровом исследовании, включающем 1 383 пациентов, чувствительность «MelaFind» составила 98,0 % [98].

Одним из перспективных методов диагностики МК является определение белка S-100. По данным зарубежной литературы, данное исследование является эффективным маркером прогноза преимущественно у больных с III и IV стадией заболевания. Чувствительность теста в исследуемых группах составила 68,8 %, специфичность теста – 57,5 %, точность – 63,6 %. Полученные результаты показали эффективность применения сывороточного белка S-100В в качестве маркера рецидива и маркера первичной диагностики [31].

Для выбора таргетной терапии, оценки риска метастазирования изучается определение генов BRAF, KIT и NRAS, GNAQ и GNA11. За последние 7 лет выявлено 8 новых генов: BAP1, MITF, PTEN, RB1, промотор TERT, POT1, ACD, TERF2IP. Авторы отмечают, что определение генных мутаций позволит решать вопросы диагностики и тактики ведения больных, однако в настоящее время исследования носят экспериментальный характер [92].

Рекомендации итальянского общества генетики человека (SIGU, 2009) по

выявлению лиц группы риска по возникновению первичной меланомы и показаний к CDKN2A-тестированию основываются на числе (1) первичных меланом у пациента (пробанда), (2) меланом у родственников и (3) установленного рака поджелудочной железы у пробанда или родственников. Лицам, у которых выявлены гены BAP1, CDK4, CDKN2A, MITF или POT1 мутации, рекомендованы регулярные профилактические осмотры для раннего выявления меланомы [101].

Основным маркером меланомы является ген CDKN2A, кодирующий p16INK4A и p14ARF. Вариант MITF гена p.E318K также предрасполагает к возникновению меланомы и карциномы почек. В исследовании авторы описывают, что 95,0 % случаев с мутацией MITF гена p.E318K ассоциированы с повышенным риском развития меланомы [71, 142], обнаружили ген CDKN2A у 33,3 % пациентов с первично множественными меланомами.

Ученые из Ванкувера описывают методы диагностики меланомы, основанные на обнаружение генов PRAME и LINC00518. Авторы отмечают, что «анализ пигментных поражений» (PLA) обладает диагностической специфичностью 61,0–91,0 %. Авторы отмечают, что с помощью данной методики им удалось снизить число хирургических вмешательств на 88,0 % [135].

В Свердловской области маршрутизация больных с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе ЗНК, определена приказом Минздрава Свердловской области от 28.01.2016 № 91п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология». Согласно нормативному документу, выявление злокачественных новообразований и предраковых заболеваний делегировано медицинским работникам с этапа фельдшерско-акушерских пунктов, медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь с последующим направлением к профильным специалистам.

Приказом Минздрава России от 09.12.2016 № 946н «О внесении изменений в порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 03.02.2015 № 36ан» определена основная цель диспансеризации – снижение смертности населения, что при ЗНК может быть достигнуто ранней диагностикой.

1.4 Диспансерное наблюдение за лицами из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи. Применение автоматического анализа изображений новообразований кожи для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей

Многие зарубежные авторы утверждают, что массовый скрининг злокачественных новообразований кожи неэффективный, необходимо динамическое наблюдение лиц групп риска [65, 82, 97, 125, 127, 143, 152, 156, 169, 174, 175, 179].

В связи с тем, что при толщине МК по Бреслоу менее 1 мм новообразование не имеет характерной клинической картины, как и при беспигментной форме, разными исследователями выделены две-три группы риска пациентов по развитию ЗНК, которые должны подлежать диспансерному наблюдению у дерматологов [29, 53, 156].

Исследователи Европейской академии дерматологии и венерологии European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) провели скрининг для выявления меланомы в Национальном Парламенте Брюсселя. При осмотре 70 человек, врачами было выявлено 25,0 % случаев подозрительных новообразований, при дальнейшем обследовании диагнозы не подтвердились [165]. Данное исследование показывает, что скрининг населения направлен на выявление ЗНК, в большинстве случаев является малоэффективным.

Зарубежные исследователи отмечают эффективность программ ранней диагностики меланомы кожи, включающих обучение пациентов самообследованию и регулярное медицинское наблюдение за лицами из групп риска. Так, Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) рекомендует ежегодный осмотр дерматологом, который

следует дополнять ежемесячным самообследованием.

С 1999 г. по инициативе дерматологов Бельгии разработана акция «День диагностики меланомы», которая до настоящего времени регулярно проводится в странах Европы, с 2004 г. – в России. Целью данного мероприятия является привлечение внимания населения к вопросам профилактики и своевременной диагностики опухолей кожи на ранних стадиях, массовое доступное обследование населения.

Во Франции G. Que'ieux et al. (2012) провели исследование и доказали, что целевой скрининг ЗНК наиболее эффективный, чем массовый. С помощью самостоятельного заполнения опросника Self-assessment of melanoma risk score (SAMscore) (опросник для самостоятельной оценки риска меланомы), которым воспользовались 7 977 человек, было выявлено 2 404 пациента с высоким риском МК, в 10 случаях подтверждена меланома: две *in-situ* и восемь инвазивных меланом. Оценка эффективности SAMScore была равна 11,54.

Австралийское исследование по наблюдению за пациентами групп риска также показало положительные результаты. Так в 60,6 % МК была диагностирована при рутинном осмотре кожи дерматологом. У 70,0 % пациентов диагностирована ранняя стадия меланомы [125].

C. Rat et al. (2015) провели одногодичное когортное исследование, включающее обследование 3 923 французов с повышенным риском развития меланомы. Пациенты были отобраны врачами общей практики. Из данной когорты была выделена группа очень высокого риска – 1 506 человек, которые были направлены к дерматологам, из которых были выявлены 9 случаев меланомы, что соответствует кумулятивной заболеваемости 229,4 на 100 000 населения. Группа риска оценивалась в соответствии с опросником, включающим 7 пунктов (SAMscore). В SAMscore включены такие показатели, как фототип кожи, наличие веснушек, количество невусов, ожоги в детском возрасте, место проживания в солнечном климате, меланома в анамнезе у пациента или родственников первой степени родства. Согласно SAMScore, пациент считается подверженным риску меланомы, если имеется хотя бы один из трех критериев: 1)

наличие 3 факторов из 7, включающих I или II фототип кожи, веснушки, количество невусов более 20 на обеих руках, солнечный ожог в детском или подростковом возрасте, место жительства в солнечном климате, меланома в анамнезе или меланома у родственника 1 линии родства, 2) возраст до 60 лет и количество невусов более 20 на обеих руках 3) возраст 60 лет или старше и наличие веснушек.

Проект SCREEN в Северной Германии начал работу с 2003 года, скрининговое обследование пациентов групп риска, которое включало лиц с альбинизмом, наследственность по меланоме и раку кожи, рак кожи и меланома в анамнезе у пациента, иммуносупрессия. Было обследовано более 360 000 пациентов врачами различных специальностей, которые закончили 8-часовой образовательный курс. Результатом проекта SCREEN стало повышение эффективности обнаружения МК на 30,0 % и снижение смертности от МК, по сравнению с другими регионами Германии на 50,0 %. Подобное исследование, проведенное в Австралии в 2008 году, также показало увеличение вероятности диагностики тонкой меланомы ($< 0,75$ мм) на 38,0 % [179].

Существуют единые международные клинические протоколы по диагностике и лечению меланомы кожи и рекомендации по тактике лечения лиц с высоким риском развития меланомы. В 2015 году проведен метаанализ различных международных рекомендаций и протоколов исследователями из Британии. В большинстве источников рекомендуется выявлять факторы риска и проводить мониторинг лиц с высоким риском развития МК. Наличие у пациентов признаков высокого риска развития меланомы делает обоснованным долгосрочный скрининг и мониторинг с применением дерматоскопии.

К. Г. Ваттс и др. (2015), описывают факторы риска из протоколов и рекомендаций семи стран мира (Канада, Новая Зеландия, США, Украина, Австралия, Нидерланды, Великобритания), которые можно разделить на следующие категории: невусы; другие фенотипические особенности, такие, как, светлая кожа; ультрафиолетовое (УФ) облучение; и прочие группы (например, наличие в анамнезе у пациента меланомы, положительный семейный анамнез с наличием меланом у родственников, редкие генетические заболевания и

иммуносупрессия). Множественные невусы, диспластические невусы, фототипы кожи I или II по T. Fitzpatrick и семейная история преобладали во всех рекомендациях. Европейские рекомендации отличаются от аналогичных руководств из Северной Америки и Южного полушария, поскольку включают низкий уровень среднегодовой суммарной инсоляции, как фактора риска; большинство (75,0 %) рекомендаций из Южного полушария включают актиническое или солнечное лентиго, которое является результатом хронического воздействия солнечного излучения. Большинство стран выделяют высокую и очень высокую группы риска, определяющие кратность самообследования и наблюдения у врача-дерматовенеролога с проведением дерматоскопии. Всего проанализировано девять протоколов из семи стран мира, в табл. представлены признаки в порядке частоты встречаемости.

Таблица 1 – Признаки группы риска по возникновению меланомы разных стран Мира

Признак	Австралия, Н. Зеландия	Канада	Нидерланды	Украина	Великобритания	США	Частота встречаемости Абс. / %
Атипичные невусы	+	+	+	+	+(4)	+	9/100,0 %
Множественны невусы (больше 11)	+	+	+	+	+(3)	+	8/88,9 %
Меланома у родственника 1-й степени родства	+	+	+	+	+(2)	+	7/77,8 %
I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick	+	+	+	—	+(3)	—	6/66,7 %
Большой врожденный невус > 20 см или > 5 % поверхности тела	—	—	+	+	+(3)	—	5/55,6 %
Меланома в анамнезе	—	—	—	+	+(3)	—	4/44,4 %
Иммуносупрессия вследствие трансплантации органов	—	+	—	+	+	+	4/44,4 %
Наличие в анамнезе рака кожи	+	+	+	—	—	+	4/44,4 %
Актиническое повреждение кожи	—	—	+	—	+(2)	—	3/33,3 %

Продолжение таблицы 1

Признак	Австралия, Н. Зеландия	Канада	Нидерланды	Украина	Великобритания	США	Частота встречаемости Абс. / %
Мутация CDKN2A	+	—	+	—	—	+	3/33,3 %
Наличие в анамнезе длительного периода солнечного воздействия	—	—	—	—	+	+	2/22,2 %
Увеличение числа невусов	+	—	—	—	+	—	2/22,2 %
Рак кожи в семейном анамнезе	—	—	—	—	+	+	2/22,2 %
Рак поджелудочной железы в анамнезе	—	—	—	+	+	—	2/22,2 %
Лучевая терапия в детском возрасте	—	—	—	—	—	—	1/11,1 %
> 250 процедур с использованием псоралена и ультрафиолетового излучения (ПУВА-терапия) для лечения псориаза	—	+	—	—	—	—	1/11,1 %

Научно-исследовательский институт здравоохранения Вашингтона провел систематический обзор медицинских баз данных за период с 2009 по 2016 гг., который показал, что поведение населения на солнце и частота самообследования повысились после профилактических мероприятий и выявления групп риска [64].

В Российской Федерации не разработаны рекомендации для дерматовенерологов по ведению пациентов из группы риска по возникновению ЗНК.

Для наблюдения и выявления пациентов отдаленных территорий зарубежными исследователями проводятся теледерматологические консультации, оценка фото-имиджей новообразований кожи как клинических, так и дерматоскопических [57, 105, 114, 131, 161, 166].

Е. Arzberger et al. (2016) описывают динамическое четырехлетнее наблюдение за пациентами группы риска с помощью теледерматологических консультаций с использованием дерматоскопии. В исследовании участвовали

70 пациентов, после наблюдения было иссечено двадцать три подозрительных новообразования; МК выявлена у 9 пациентов за период наблюдения.

Авторы указывают, что теледерматологические консультации пациентов с дерматозами, в том числе с новообразованиями кожи с помощью мобильных телефонов, повышают доступность медицинской помощи, сокращают сроки диагностического этапа [114, 145, 160, 166].

S. Kroemer et al. (2011) проводили теледерматологические консультации с помощью мобильных телефонов. Пациенты отправили врачу клинические снимки новообразований кожи. В результате были отобраны 104 изображений НО, и в последующем, у 25 (24,0 %) лиц диагностированы доброкачественные немеланоцитарные невусы, у 15 (14,0 %) – доброкачественные меланоцитарные невусы, у 58 (56,0 %) установлен РК и в 6 случаях (6,0 %) была выявлена МК.

Во Франции проведено исследование по оценке теледерматологических консультаций в режиме реального времени у сельского населения, находящегося в группе риска, с применением мобильных телефонов и мобильных дерматоскопов. Осмотр и фотографирование НО проводили врачи общей практики, установили, что в 53,0 % случаев можно избежать очной консультации врача-дерматолога. В однодневном скрининге участвовали 289 пациентов, у 69,0 % пациентов выявлены при клиническом осмотре 390 подозрительных новообразований. Для 105 пациентов (53,0 %) последующих консультаций не требовалось. Семнадцать пациентов были направлены к дерматологам для дообследования, в том числе, в 12 случаях с подозрением на МК, один случай был подтвержден патоморфологическим исследованием [145].

Теледерматологические консультации обеспечивают наилучшие статистические показатели (более 90,0 %) для оценки злокачественности.

Данные методы имеют свои недостатки, во-первых, трудоемкость процесса для врача-дерматовенеролога, который оценивает снимки, во-вторых, не всегда удается собрать анамнез для выявления группы риска, в-третьих, разнообразие качества камер, на которые сделаны снимки.

Российские и зарубежные исследователи разрабатывают программы на

основе автоматического анализа изображений новообразований кожи для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных неоплазий. Данные программы основаны на работе обученных нейронных сетей – искусственный разум, один из перспективных методов в медицине. Обработка фотографий новообразований кожи проходит несколько этапов: сегментация, классификация, удаление лишних шумов, увеличение контрастности [141, 169].

О. С. Мошинская и др. (2007) разработали прототип экспертной системы, основанной на принципе семантических пороговых иерархических сетей. В экспертную систему вошли вопросы, касающиеся пола, возраста, анамнеза, наследственности и клинической картины новообразований, программа оценивает каждый ответ по баллам, в результате получается вероятность диагноза. По данным автора, чувствительность программы составила 89,0 %, специфичность 92,0 %.

J. Premaladha et al. (2016) описывают разработанную программу для оценки изображений НО, основанную на получении фотографий, предварительной обработке, сегментации, определении границ образований, классификации. Точность программы, по данным авторов, составляет 95,0 %, но описывают трудоемкость разработки самой программы и незначительную выборку изображений для обучения нейронной сети. Подобную программу описывали исследователи из Индии [66].

В литературных источниках описаны следующие методы: Green et al. предложили метод классификации с такими характеристиками, как размер, форма, цвет и граница поражения кожи. Lee et al. (2016) разработали метод диагностики рака кожи с морфологическими особенностями и классифицируются с использованием искусственных нейронных сетей [141].

В настоящее время цифровые дермоскопические изображения наиболее перспективный источник для автоматической или компьютерной диагностики меланомы. Автоматический анализ изображения дермоскопии будет решать две основные задачи: первая – выявление признаков пигментных поражений в

каждом изображении, вторая – связывание этих признаков с конкретным диагнозом (классификация изображений поражений кожи) [120].

Ученые из Индии разработали программу для автоматической диагностики меланомы, основанной на оценке четырех критериев с помощью сегментации: асимметрия, граница, цвет, диаметр. С помощью анализа данных дерматоскопических фотографий пигментных новообразований кожи программа диагностирует меланому с точностью от 82,0 % до 98,0 % [62].

В Германии была проведена оценка мобильного приложения «SkinVision» (Нидерланды) для диагностики МК. Приложение основано на фрактальном анализе изображений, сделанных с помощью мобильного приложения (работает только на iPhone). Чувствительность диагностики составляла 73,0 %, специфичность – 83,0 % по сравнению с чувствительностью 88,0 % и специфичностью 97,0 % в отношении клинического диагноза дерматологами [59].

Итальянские ученые одни из первых разработали программу, основанную на оценке изображений новообразований кожи с помощью геометрического и колориметрического анализа (MEDS). Как и у большинства подобных программ есть проблемы, с маленьким набором данных, разной классификацией [106].

Самое перспективное направление для автоматического анализа дерматоскопических изображений новообразований кожи, является применения глубоких сверточных нейронных сетей.

K. Møllersen et al. (2015) описывают программу автоматического анализа злокачественных опухолей кожи, как МК, так и РК (Nevus Doctor). Для «Nevus Doctor» при чувствительности к меланоме 95,0 %, чувствительность к РК составляла 100,0 %, а специфичность составляла 12,0 %. Данная программа, по словам авторов, требует дальнейшей доработки, так как нейронная сеть обучена на незначительном наборе данных.

A. Esteva et al. (2017) разработали программу для проведения дифференциальной диагностики новообразований кожи, обученную на 129 450 клинических фотографий, включая 3 374 дерматоскопических, подтвержденных с помощью патоморфологического исследования. Программа

находится на стадии тестирования.

Системы компьютерной диагностики на основе изображений имеют высокий потенциал для скрининга и раннего обнаружения МК. Разработано во всем мире десятки приложений и программ для диагностики новообразований кожи, основанных на автоматическом анализе изображений как самостоятельно пациентом, так и с помощью специалиста. Однако установлено, что в более чем 30,0 % случаев МК могут быть совершены ошибки, так как не учитываются индивидуальные особенности пациента.

Таким образом, актуальным является разработка программы для ранней диагностики новообразований кожи, основанной на автоматическом анализе дерматоскопических изображений, а также индивидуальных данных пациента, полученных при помощи тест-опросника, разработанного в соответствии с региональными особенностями заболеваемости ЗНК.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент М. А. Уфимцева) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук О. П. Ковтун), г. Екатеринбург; на клинических базах кафедры ГБУЗ СО СОКВД (главный врач – кандидат медицинских наук Н. Л. Струин), г. Екатеринбург; ГАУЗ СО СООД (главный врач – кандидат медицинских наук – В. Г. Елишев); МАУЗ «ЦГБ №3» (Муниципальное автономное учреждение здравоохранения центральная городская больница № 3) (главный врач – кандидат медицинских наук А. Н. Старков), г. Екатеринбург.

Проведенное исследование включало анализ показателей выявления ЗНК, при различных видах медицинских осмотров: профилактических, предварительных, периодических. Доказана их низкая эффективность. Проанализирована эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ЗНК, описана клиническая картина неоплазий. Данный раздел исследования выполнялся под руководством кандидата медицинских наук, доцента кафедры онкологии и лучевой диагностики, врача-онколога В. В. Петкау.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 20.01.2017). В исследование, на основе добровольного информированного согласия, были включены лица, получавшие первичную медико-санитарную специализированную и специализированную медицинскую помощь в ГБУЗ СО СОКВД, ГАУЗ СО СООД.

В исследование входили основные нозологии ЗНК такие, как РК, а именно базальноклеточный и плоскоклеточный, МК.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

1 задача	Ретроспективное исследование. Анализ заболеваемости ЗНК населения СО (n=4329341 , 3,0% российской популяции). Формы гос. стат. отчетности № 7, № 35 за период с 2003 по 2017 гг.)
2 задача	Ретроспективное исследование. Анализ результативности выявления ЗНК: на медицинских осмотрах (n=132 727), при диспансеризации (n=502)
3 задача	Кросс-секционное исследование: обследование пациентов МК (n=369), БКРК (n=1231): определение клинической картины. Оценка критериев группы риска по валидизированным опросникам (модель MacKie et al. (1989) и Quereux et al. (2011), John R. Davies et al. (2015))
	Создание Web-приложения «SkinCancerStop»
4 задача	Разработка алгоритма междисциплинарного взаимодействия и оценка его эффективности: одномоментное исследование (n=1076)

Рисунок 1 – Схема-дизайн исследования

Для решения 1 задачи для оценки эффективности методов вторичной профилактики ЗНК проведен анализ данных форм государственной статистической отчетности, утвержденных приказом Росстата от 29.12.2011 № 520 – годовые формы отчетной документации – форма № 7, форма № 35 за пятнадцатилетний период (2003–2017 гг.). Рассчитаны ИП заболеваемости на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста за период с 2003 по 2017 гг., для описания динамических рядов заболеваемости МК и РК использованы основные стандартные характеристики: уровень, прирост, а также темп прироста, сравнение со средними показателями по РФ. Выявление пациентов с ЗНК за отчетный период (абсолютные и интенсивные показатели на 100 тыс. населения), удельный вес пациентов, выявленных активно. Рассчитаны средний возраст заболевших, структура заболеваемости СО, в том числе, в г. Екатеринбурге и в управленческих округах (население 4 329 341 человек, 3,0 %

русской популяции) с учетом гендерных, возрастных данных.

Также проанализирована сводная информация о результатах обследования 132 727 пациентов, обратившихся в МО в период проведения следующих профилактических мероприятий: акция «Субботник против рака», реализуемая в соответствии с Распоряжением Управления здравоохранения г. Екатеринбурга от 01.07.2015 № 348/46/35 «О проведении ежемесячных рабочих суббот «Субботник против рака» в МО г. Екатеринбурга за период с 2015 по 2017 гг. (оценивалась обращаемость, количество осмотренных пациентов врачом-дерматовенерологом, число лиц, направленных к онкологу с предварительным диагнозом ЗНК, число лиц с подтвержденным диагнозом ЗНК); анализировались официальные данные с сайта <http://www.melanomaday.ru> «День диагностики меланомы» за период с 2007 по 2016 гг., проводимой под эгидой комитета Euromelanoma, Национального альянса дерматологов и косметологов в городах России; сводные данные целевых медицинских профилактических осмотров врачами-дерматовенерологами ГБУЗ СО СОКВД за период с 2017 по 2018 гг. (таблица 2).

Таблица 2 – Структура мест работы лиц, прошедших целевой медицинский профилактический осмотр

Предприятие	Абс.	%
Инспекция Федеральной налоговой службы России по СО	59	7,7
ОАО «Областное телевидение» (СМИ Телеканал «Областное телевидение»)	51	6,7
Фонд социального страхования СО	49	6,4
Октябрьский районный суд г. Екатеринбург	51	6,7
Министерство социальной политики СО	107	14,1
Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека	211	27,7
Свердловский областной суд	142	18,7
Банк АО «Альфа-банк»	91	12,0
Всего	761	100,0

Выборку можно считать смещенной, так как когорту пациентов нельзя отнести к общей выборке, 74,5 % осмотренных имеют доход выше среднего по региону, также медиана возраста осмотренных лиц составила 47,2.

Проанализированы итоги диспансеризации, предоставленные Территориальным фондом обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС СО) и данные аналитического отчета «Основные итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Свердловской области в 2017 году», предоставленные ГАУЗ СО «Свердловский областной центр медицинской профилактики» (ГАУЗ СО «МОЦМП») (502 пациента с ЗНК, прошедших ранее диспансеризацию).

Для решения 2 задачи проведена оценка признаков, характерных для лиц из группы риска по возникновению ЗНК у 1 600 пациентов, госпитализированных в ГАУЗ СО СООД в течение 2016–2017 гг., из них 369 пациентов с МК: 144 мужчин (39,0 %) и 225 (61,0 %) женщин, в возрасте от 19 до 92 лет, медиана среднего возраста составила 56 лет ($46,5 \pm 72,5$ года); а также 1 231 пациент с БКРК, из них 442 мужчины (35,9 %) и 789 (64,1 %) женщин, в возрасте от 18 до 96 лет, медиана среднего возраста составила 67 лет ($56,5 \pm 79,5$ года).

Диагноз ЗНК устанавливали врачи-онкологи ГАУЗ СО СООД в соответствии со стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи больным, утвержденным приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1143н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)» и клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России.

Дерматоскопическое исследование новообразований кожи проводилось с использованием дерматоскопа Heine Delta 20.

Для оценки критериев группы риска возникновения ЗНК оценены следующие модели валидизированных опросников с чувствительностью и специфичностью более 90,0 % у 369 пациентов с МК: модель MacKie et al. (1989)

и Quereux et al. (2011), J. R. Davies et al. (2015).

Опросник SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score) [174].

Признаки: I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, возраст старше 60 лет, наличие веснушек, более 20 невусов на обеих руках, солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, место жительства в солнечном климате, меланома в анамнезе или меланома у родственника первой линии родства.

Оценка опросника:

1) наличие трех из семи признаков: I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, наличие веснушек, более 20 невусов на обеих руках, солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, место жительства в солнечном климате, меланома в анамнезе или меланома у родственника первой линии родства;

2) возраст до 60 лет и количество невусов более 20 на обеих руках;

3) возраст 60 лет или старше и наличие веснушек;

Опросник MacKie et al. (1989):

1) солнечные ожоги (более 1 эпизода);

2) атипичные невусы (более 3 штук);

3) большое количество невусов более 2 мм (более 20 штук);

4) веснушки.

Критерии оценивания относительного риска: менее 2 = низкий или средний риск; 2–5 = повышенный риск; 5–10 = значительно повышенный риск; более 10 = чрезмерно повышенный риск.

Опросник Davies et al. (2015):

1) количество солнечных ожогов: нет/более 1;

2) цвет волос: черный-каштановый/светло-русый/белый/рыжий;

3) наличие невусов на теле (более или равно 5 мм): нет/1-2/более или равно 3;

4) семейная история меланомы: нет/да;

5) веснушки: нет/да;

- 6) фоточувствительность кожи по Fitzpatrick: III-IV/I-II;
- 7) распределение общего количества невусов на теле, (%): 0–50/50–75/75–90/более 90.

По Davies et al. (2015) риск развития МК формируется путем сложения коэффициентов факторов риска, оценивается как имеющие низкий риск (менее 3,32), средне-низкий риск (3,32–8,46), средневысокий риск (8,46–32,80) или высокий риск (более или равно 32,80) относительно фонового риска в популяции.

Для решения 3 задачи создана автоматизированная программа на основе сверточных нейронных сетей для дифференциальной диагностики ЗНК, с точностью 96,0 %, чувствительностью 85,0 % и специфичностью 95,6 %, которая была внедрена в работу дерматоонкологического кабинета ГБУЗ СО СОКВД в 2018 г. Программа разрабатывалась совместно с заведующим кафедрой высокопроизводительных технологий ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» А. В. Созыкиным, старшим преподавателем Института фундаментального образования (ИнФО), кафедры интеллектуальных информационных технологий Я. С. Альпериным, И. А. Рапопортом.

Для решения 4 задачи разработан алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению ЗНК, основанный на междисциплинарной преемственности в работе врачей-дерматовенерологов и врачей-онкологов, с использованием современных компьютерных технологий, в том числе, с использованием региональной онкологической информационной системы «ОНКОР». Проведено одномоментное исследование, включающее обследование 1 076 пациентов в ГБУЗ СО СОКВД, МАУЗ «ЦГБ №3», ПО № 1, г. Екатеринбурга в течение 9 месяцев 2018 г. (01.03.2018–01.11.2018).

Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов «Exeel 2000» и «STATISTICA-13». Для расчета размера выборки использовались методы Kelsey, Fleiss и Fleiss с коррекцией непрерывности. Распределение не подчиняется нормальному закону

распределения. В группе были рассчитаны медиана, 25 и 75 квартили, использовались непараметрические статистические методы, дисперсионный и корреляционный анализ с поправкой на непрерывность (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, точный метод Фишера). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. Результативность методов вторичной профилактики

Для оценки эпидемиологической ситуации по заболеваемости ЗНК был проведен анализ заболеваемости МК и РК, проанализированы интенсивные показатели (ИП) (на 100 тыс. населения), изучены возрастные и гендерные особенности за период с 2003 по 2017 гг. в Свердловской области, проведено сравнение с показателями по России.

В Свердловской области за последние 15 лет, за период с 2003 по 2017 гг., было выявлено 27 769 больных ЗНК, из них у 4 268 (15,4 %) была диагностирована МК, у 23 501 (84,6 %) – РК. Необходимо отметить, что в течение 15 летнего периода в Свердловской области отмечался рост заболеваемости как МК, так и РК.

3.1.1 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой в Свердловской области

Результаты изучения заболеваемости ЗНК среди населения Свердловской области свидетельствуют о ежегодном росте показателя. Заболеваемость МК характеризовалась увеличением в 1,5 раза интенсивного показателя с 5,6 в 2003 г. до 8,2 – в 2017 г. на 100 тыс. населения (рисунок 2).

Заболеваемость МК в Свердловской области в 2017 г. превышала показатели по РФ (на 7,3 %), несмотря на то, что регион относится к территориям с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.

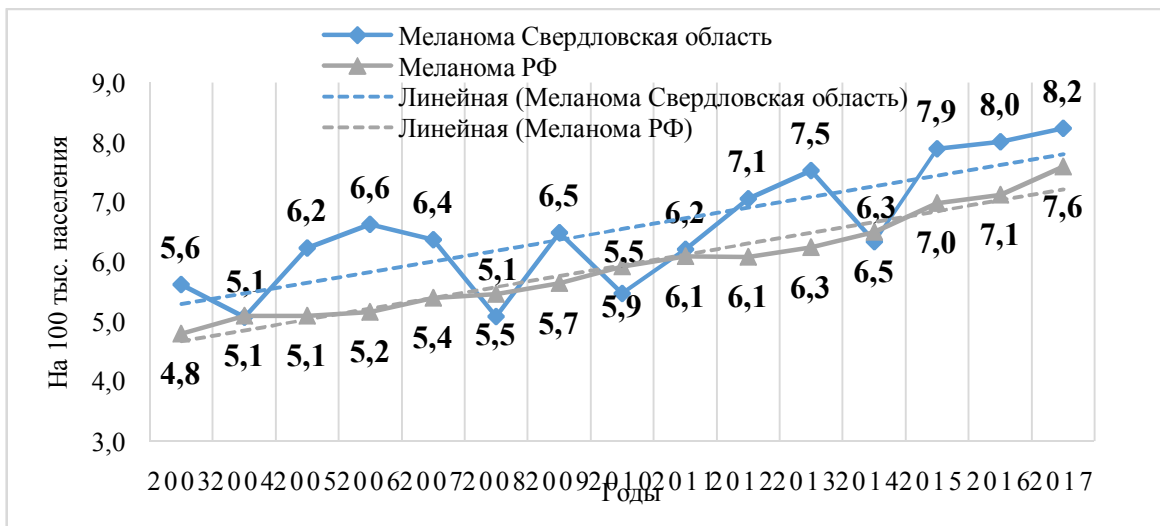


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости МК в Свердловской области и в РФ за период 2003–2017 гг.

С вероятностью 95,0 % ($t = 7,2$) в 2017 г. заболеваемость в Свердловской области зарегистрирована выше, чем в России. Важно отметить, что медиана заболеваемости МК в Свердловской области (6,4) за весь период превышала показатели по РФ (5,9) на 8,4 %.

Для оценки ИП заболеваемости всего населения на 100 тыс. соответствующего возраста был применен метод укрупнения временных периодов, с целью устранения резких колебаний случайной составляющей. Наблюдался рост показателя МК с 4,1 на 100 тыс. населения, в 2003 г. до 4,8 на 100 тыс. населения в 2017 г., с темпом прироста 17,1 % (в РФ – 38,2 %).

Важно отметить, что общий прирост МК был выше среди женщин (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика интенсивных показателей заболеваемости МК населения Свердловской области (на 100 тыс. населения)

Период	Заболеваемость МК		
	муж.	жен.	всего
2003–2007 гг.	4,4	4,2	4,3
2008–2012 гг.	3,9	4,2	4,0
2013–2017 гг.	4,7	4,9	4,8
Общий прирост, %	13,6	23,1	17,1
Среднегодовой прирост, %	0,9	1,4	2,8

Как видно из таблицы, МК чаще диагностировалась у мужчин старше 60 лет, у женщин – старше 55 лет. Показатель заболеваемости населения МК увеличился за исследуемый период как среди мужчин (на 28,1 %), так и среди женщин (на 25,0 %) (таблица 4).

Таблица 4 – Заболеваемость МК в Свердловской области по возрастным и гендерным группам (на 100 тыс. населения соотв. пола и возраста)

Период	Возрастные группы*					
	0–14 лет		муж.	жен.	муж.	жен.
	муж.	жен.	15–59 лет	15–54 лет	60 лет и старше	55 лет и старше
2003–2007 гг.	0	0	4,6	4,8	16,9	13,5
2008–2012 гг.	0	0	3,5	4,0	19,4	15,0
2013–2017 гг.	0,1	0,1	4,4	4,6	23,5	18,0
Примечание: * Возрастные группы описаны согласно данным Управления Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области (http://sverdl.gks.ru/).						

Кроме того, при оценке возрастных показателей необходимо отметить, что в Свердловской области каждый второй больной МК был трудоспособного возраста (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика структуры больных МК по возрастным группам (2003–2017 гг.)

Год	Удельный вес больных МК в возрастных группах (%)		
	до 19 лет	от 20 до 59 лет	старше 60 лет
2003	2,4	52,4	45,2
2004	4,4	56,9	38,7
2005	1,5	59,1	39,4
2006	0,4	49,1	50,5
2007	2,2	54,3	43,5
2008	1,0	56,8	42,2
2009	0	43,9	56,1
2010	0,4	54,2	45,3
2011	1,1	43,5	55,4
2012	0,3	46,4	54,3
2013	0,6	53,2	46,2
2014	0	45,3	54,7
2015	0,3	46,2	53,5
2016	0,8	44,4	54,8
2017	0	44,5	55,5

Важно, отметить, что доля пациентов старше 60 лет увеличилась на 18,5 % – с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г.

Меланома кожи у детей и подростков в 2009, 2014, 2017 гг. не регистрировалась, в другие периоды диагностированы единичные случаи, максимально – в 2004 г. – 10 случаев (4,4 % от общего числа заболевших).

При анализе показателей заболеваемости МК за период с 2003 по 2017 гг. по гендерному признаку установлено преобладание женщин (рисунок 3).

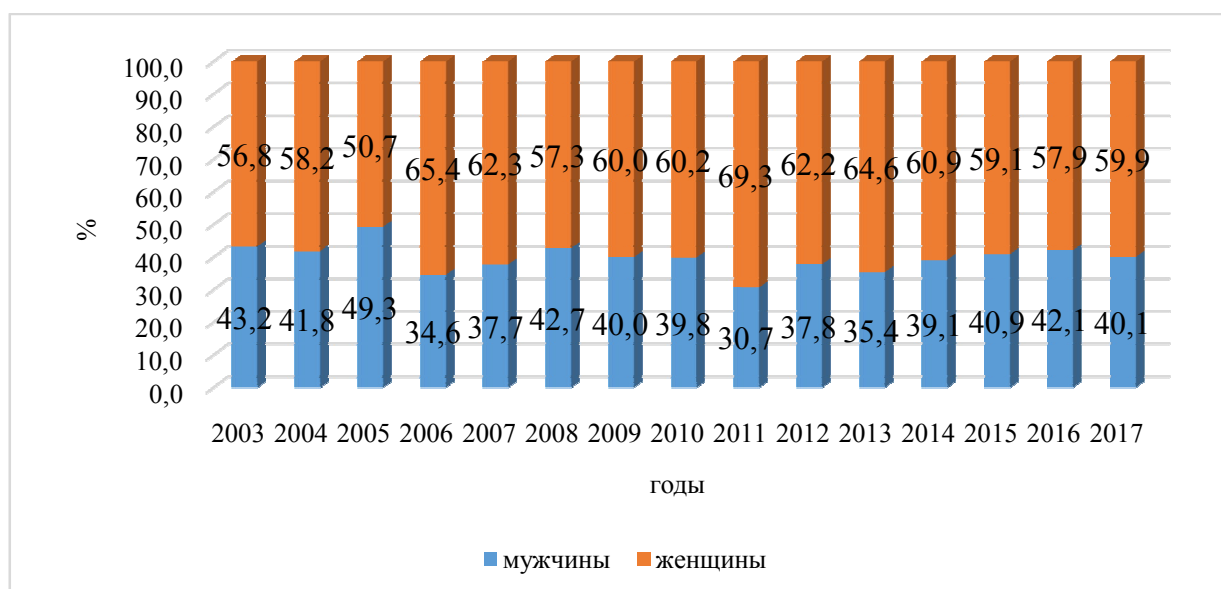


Рисунок 3 – Динамика гендерного распределение пациентов с МК
за период 2003–2017 гг.

При анализе выявления МК, в зависимости от стадии заболевания, было установлено, что если в период с 2003 по 2008 гг. впервые выявленных больных МК в запущенных стадиях (III-IV) регистрировалось более 30,0 %, то за период с 2009–2018 гг. данный показатель не превышал 30,0 %. В РФ в 2017 г. зарегистрировано 19,0 % пациентов, выявленных впервые на поздних стадиях МК.

Важно отметить, что в 2016 и в 2017 гг. МК значительно чаще регистрировалась у лиц старше 60 лет как у мужчин, так и у женщин (таблицы 6 и 7).

Общая заболеваемость МК среди женщин превышает показатель среди мужчин в 1,2 раза.

Интенсивный показатель заболеваемости МК выше среди лиц старше 60 лет: у женщин – в 2,7 раза, у мужчин – в 3,1 раза.

Таблица 6 – Интенсивные показатели заболеваемости ранних и поздних стадий МК в возрастных и гендерных группах в Свердловской области в 2016 г. (на 100 тыс. соотв. населения)

Возраст	I-II стадии		III-IV стадии		Всего МК	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП
Лица до 60 лет	46/2,7	72/4,6	16/1,0	14/0,9	62/8,6	86/5,5
Лица старше 60 лет	57/18,5	96/12,3	25/8,1	21/2,7	82/26,6	117/15,1
Всего	103/5,2	169/7,2	41/2,1	35/1,5	144/7,2	203/8,6

Также важно отметить, что ИП заболеваемости МК III-IV стадии у лиц старше 60 лет превышает аналогичный показатель у лиц более молодого возраста: у мужчин – в 8,1 раза, у женщин – в 3,0 раза.

Таблица 7 – Интенсивные показатели заболеваемости ранних и поздних стадий МК в возрастных и гендерных группах в Свердловской области в 2017 г. (на 100 тыс. соотв. населения)

Возраст	I-II стадии		III-IV стадии		Всего МК	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП	Абс./ИП
Лица до 60 лет	45/2,7	77/4,9	19/1,1	8/0,5	64/3,8	85/5,5
Лица старше 60 лет	53/16,8	106/13,5	22/7,0	27/3,4	75/23,8	133/16,9
Всего	98/4,9	183/7,8	41/2,1	35/1,5	139/7,0	218/9,3

Общая заболеваемость МК среди женщин превышает показатель среди мужчин в 1,3 раза.

Интенсивный показатель заболеваемости МК выше среди лиц старше 60 лет: у женщин – в 3,1 раза, у мужчин – в 6,3 раза.

Также важно отметить, что ИП заболеваемости МК III-IV стадии у лиц старше 60 лет превышает аналогичный показатель у лиц более молодого возраста: у мужчин – в 6,4 раза, у женщин – в 6,8 раза.

Наблюдается тенденция к снижению доли летальности больных МК в течение одного года после установления диагноза, аналогично показателю в РФ, который в 2017 г. составил 9,9 % (рисунок 4). Тенденция обусловлена внедрением в практическое здравоохранение новых препаратов для лечения (ингибиторы BRAF/MEK; анти-PD1 терапия; анти-CTLA4; комбинация анти-CTLA4+ анти-PD1).

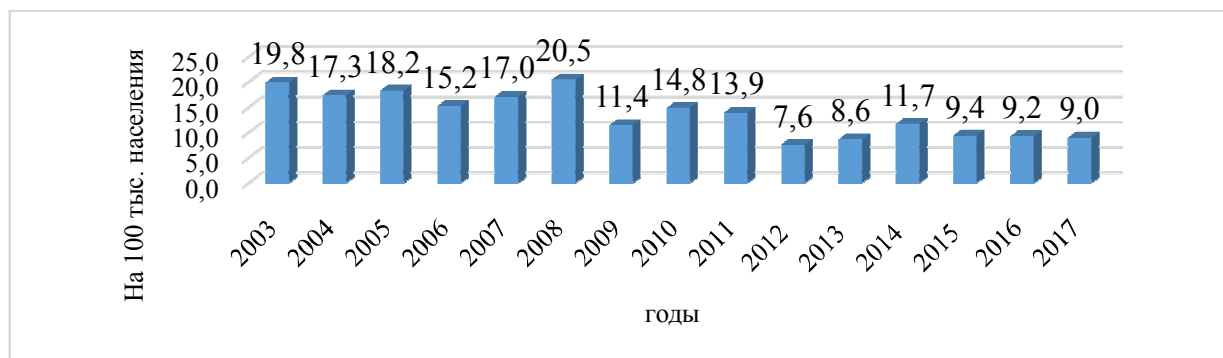


Рисунок 4 – Динамика летальности больных МК в течение одного года после установления диагноза в Свердловской области

Показатель смертности больных МК за период с 2003 по 2017 гг. находился в диапазоне от 2,0 до 2,9 на 100 тыс. населения (рисунок 5). В 2017 г. показатель смертности в Свердловской области составлял 2,8 на 100 тыс. населения и превышал показатель по РФ, который зарегистрирован на уровне 2,5 на 100 тыс. населения.

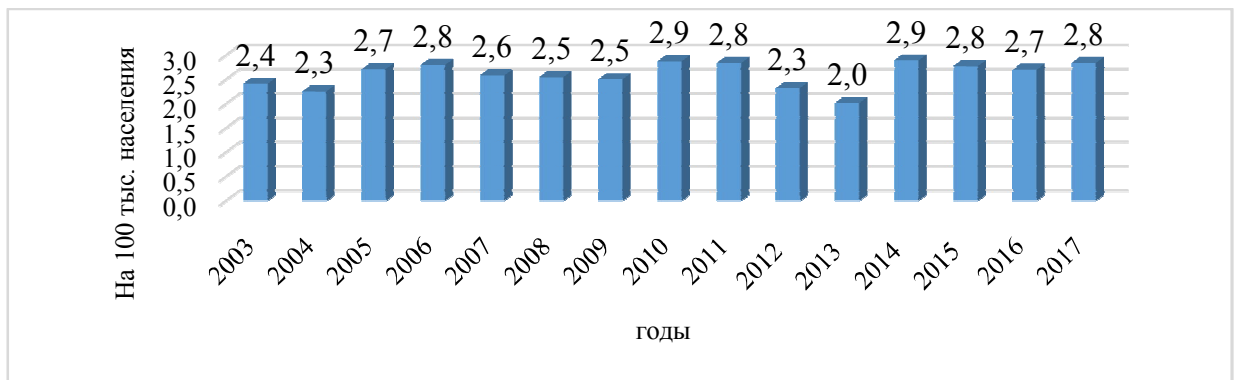


Рисунок 5 – Динамика смертности от МК на 100 тыс. населения
в Свердловской области

Таким образом, за 15-летний период регистрируется рост заболеваемости МК в 1,5 раза – с 5,6 в 2003 г. до 8,2 – в 2017 г. на 100 тыс. населения, с вероятностью 95,0 % ($t = 4,3$). Выявлен высокий удельный вес пожилых лиц (старше 60 лет) среди больных МК (49,0 %) (медиана за 15 летний период). Отмечается рост удельного веса МК лиц старше 60 лет на 18,5 %, с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г. Каждый третий больной МК был выявлен на поздних стадиях (30,8 %). Интенсивный показатель заболеваемости МК выше среди лиц старше 60 лет: в 2016 г. у женщин – в 2,7 раза, у мужчин – в 3,1 раза; в 2017 г. – у женщин – в 3,1 раза, у мужчин – в 6,3 раза. Также важно отметить, что ИП заболеваемости МК III-IV стадии у лиц старше 60 лет превышает аналогичный показатель у лиц более молодого возраста: в 2016 г. – у мужчин – в 8,1 раза, у женщин – в 3,0 раза; в 2017 г. – у мужчин – в 6,4 раза, у женщин – в 6,8 раза. Сохраняется высокий показатель смертности от МК с незначительным приростом показателя на 14,3 % (от 2,4 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 2,8 в 2017 г.), что требует разработки дополнительных профилактических мероприятий.

3.1.2 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости раком кожи в Свердловской области

За 15-летний период отмечается увеличение в 1,9 раза показателей заболеваемости раком кожи – от 28,1 до 47,7 на 100 тыс. населения (рисунок 6).

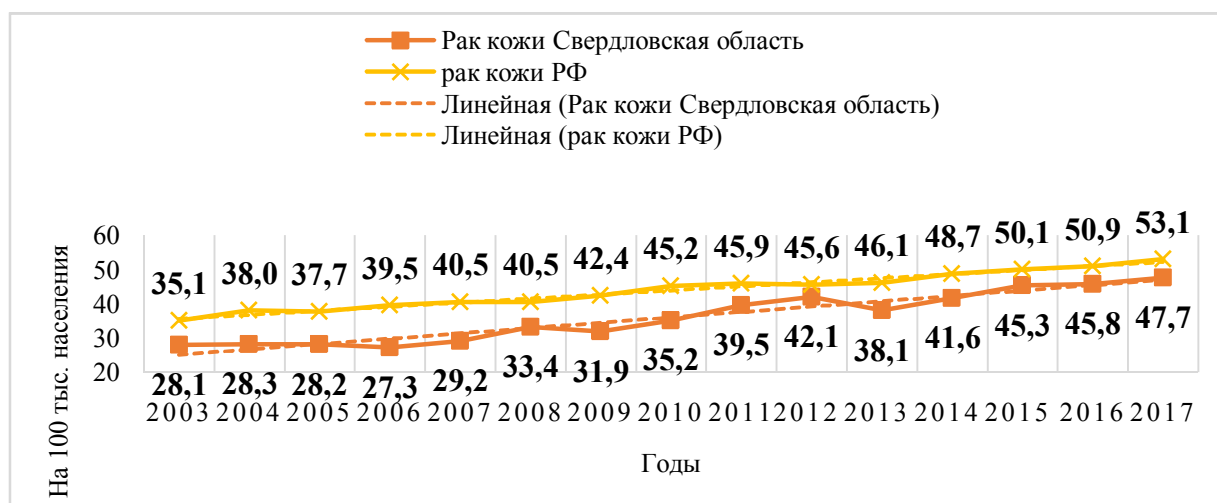


Рисунок 6 – Заболеваемость раком кожи в Свердловской области и в РФ за период 2003–2017 гг. и тенденция динамики заболеваемости.

Заболеваемость РК была незначительно ниже показателей в РФ в 2017 г. (на 10,2 %).

Для оценки ИП заболеваемости всего населения на 100 тыс. соответствующего возраста был применен метод укрупнения временных периодов, с целью устранения резких колебаний случайной составляющей. Наблюдался рост РК – с 17,3 до 25,4 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, с темпом прироста 46,8 % (в РФ – 51,2 %).

Важно отметить, что общий прирост РК был выше среди женщин (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика интенсивных показателей (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) заболеваемости РК населения Свердловской области

Периоды	Заболеваемость РК		
	муж.	жен.	всего
2003–2007 гг.	18,7	16,6	17,2
2008–2012 гг.	22,1	20,0	20,5
2013–2017 гг.	24,9	23,6	23,7
Общий прирост, %	40,5	52,7	46,8
Среднегодовой прирост, %	2,4	4,5	2,8

При оценке возрастных показателей необходимо отметить, что в Свердловской области отмечалось увеличение показателей среди населения в возрасте старше 60 лет у мужчин на 26,2 %, старше 55 лет среди женщин на 28,4 % (таблица 9).

Таблица 9 – Заболеваемость РК в Свердловской области по возрастным и гендерным группам (на 100 тыс. соответствующего населения)

Периоды	Возрастные группы*					
	0–14 лет		муж.	жен.	муж.	жен.
	муж.	жен.	15–59 лет	15–54 лет	60 лет и старше	55 лет и старше
2003–2007 гг.	0,1	0,1	9,6	7,4	129,4	102,2
2008–2012 гг.	0,1	0	10,1	7,9	168,1	124,0
2013–2017 гг.	0	0	11,2	9,1	175,3	142,8
Примечание. * Возрастные группы описаны согласно данным Управления Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области (http://sverdl.gks.ru/).						

При анализе заболеваемости РК установлено, что среди больных преобладали лица пожилого возраста, наблюдался положительный темп прироста доли пациентов старше 60 лет за исследуемый период (на 8,1 %). Необходимо также отметить, что каждый четвертый больной РК был трудоспособного возраста. У детей РК диагностировался в единичных случаях.

Таблица 10 – Структура больных РК по возрастным категориям

Год	Удельный вес больных МК в возрастных группах (%)		
	до 19 лет	от 20 до 59 лет	старше 60 лет
2003	0,1	23,8	76,1
2004	0	26,2	73,8
2005	0,1	25,7	74,2
2006	0,1	23,9	76,0
2007	0	22,0	78,0
2008	0,1	21,8	78,1
2009	0,1	21,4	78,5
2010	0	20,2	79,8
2011	0,1	20,0	79,9
2012	0,2	22,8	77,0
2013	0	19,6	80,4
2014	0	20,1	79,9
2015	0	18,6	81,4
2016	0,1	18,9	81,0
2017	0	17,2	82,8

При анализе показателей РК по гендерному признаку установлено преобладание женщин (рисунок 7).

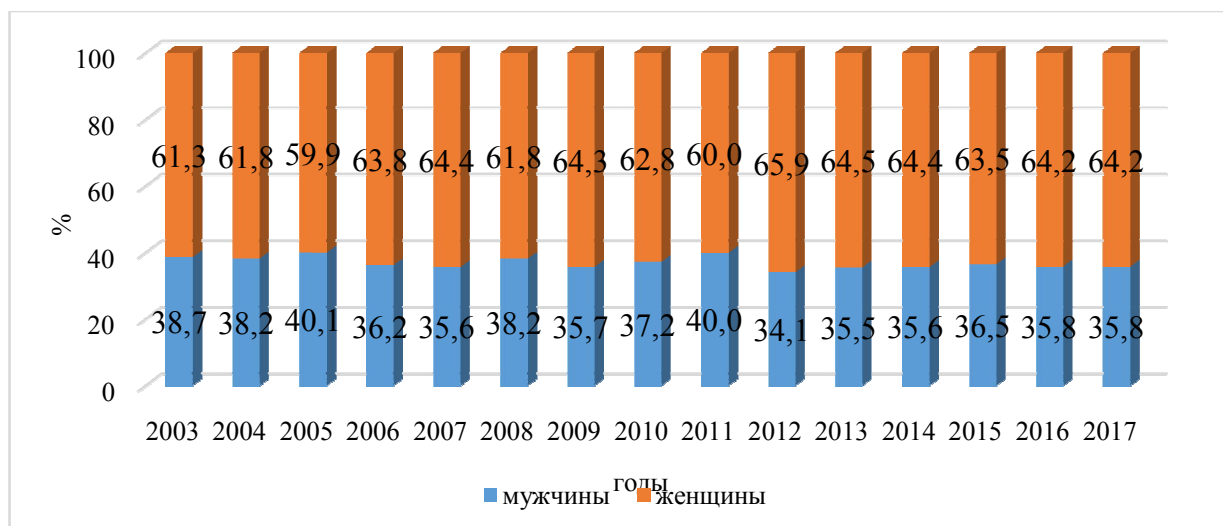


Рисунок 7 – Динамика распределения пациентов с РК по полу (%)

Несмотря на то, что элементы при РК локализуются преимущественно на открытых участках кожи, а также заболевание характеризуется, как правило, медленным развитием, в Свердловской области в 2017 г. регистрируются больные на поздних стадиях (1,7 %), показатель превышает среднероссийский в 2,4 раза (0,7 %).

Установлено, что за период 2016–2017 гг. запущенные случаи РК регистрировались у лиц старше 60 лет в 90,0 % случаев.

Несмотря на низкий риск метастазирования БКРК на поздних стадиях вызывает значительную деструкцию тканей (рисунок 8).



Рисунок 8 – Очаг БКРК носа с деструкцией крыла носа

Смертность от РК обусловлена высокоинвазивным и способным к метастазированию плоскоклеточным РК, который от общего числа выявленных пациентов не превышает 10,0 %.

В Свердловской области за последние 15 лет показатель смертности от РК варьировал от 0,6 до 2,3 на 100 тыс. населения с тенденцией к снижению, достиг в 2017 г. минимальных показателей (0,6) (рисунок 9).

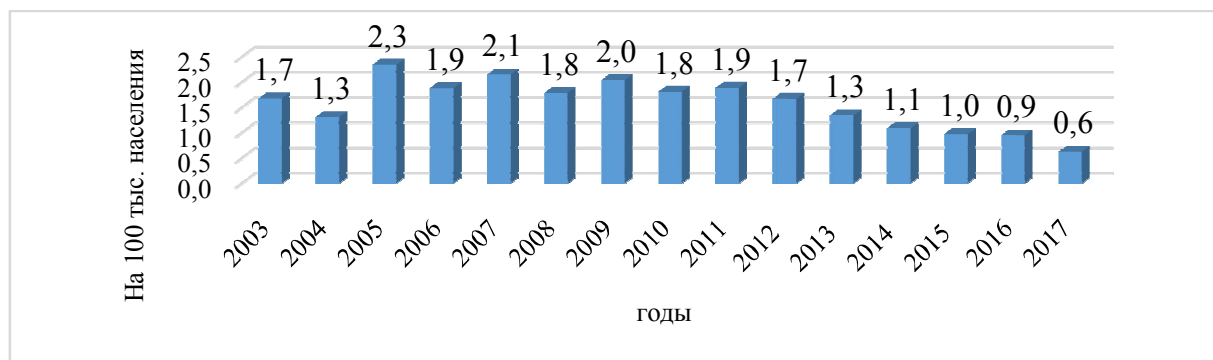


Рисунок 9 – Динамика смертности пациентов РК на 100 тыс. населения в Свердловской области

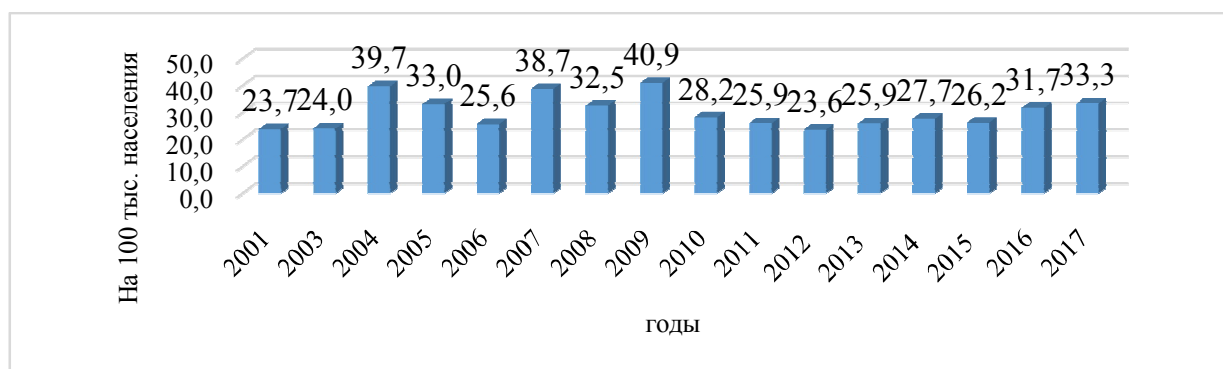


Рисунок 10 – Динамика летальности больных РК в течение одного года после установления диагноза в Свердловской области

Из рисунка 10 видно, что летальность больных РК в течение одного года после установления диагноза, в Свердловской области имеет тенденцию к росту, с подъемами в 2004, 2007 и в 2009 гг.

Таким образом, наблюдается увеличение интенсивного показателя заболеваемости РК в 1,9 раз с 28,1 в 2003 г. до 47,7 – в 2017 г. (на 100 тыс. населения). Выявлен высокий удельный вес лиц пожилого возраста (старше 60 лет) среди больных РК (78,5 %) (среднее значение за 15 летний период). Отмечается рост удельного веса больных РК старше 60 лет (на 18,5 %). Несмотря на преимущественную локализацию элементов при РК на открытых участках тела, у 4,2 % лиц опухоль выявляется на поздних стадиях. Смертность от РК за

исследуемый период в Свердловской области имеет тенденцию к снижению с 1,7 в 2003 г. до 0,6 в 2017 г. на 100 тыс. населения.

3.1.3 Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой и раком кожи в управленческих округах Свердловской области

Свердловская область относится к числу десяти крупнейших индустриальных регионов, на долю которых приходится 50,0 % всего промышленного производства РФ. В производственном секторе экономики Свердловской области преобладает обрабатывающая промышленность, которая занимает 86,0 % от объема отгруженной продукции промышленности региона. В Свердловской области 3 600 промышленных предприятий, из них 188 крупных металлургических производств, 112 предприятий электрооборудования, 104 – машиностроения [12].

По данным официальной статистики в Свердловской области в 2017 г. было выброшено в атмосферу 928 тыс. тонн загрязняющих веществ. Концентрация промышленных предприятий в регионе является одним из факторов риска развития онкопатологии, в том числе, ЗНК [50].

Таблица 11 – Заболеваемость ЗНК в управленческих округах Свердловской области в 2016 г.

Управленческий округ	Численность	Всего ЗНК	На 100 тыс.
Екатеринбург	1 455 904	872	59,9
Горнозаводской	681 808	470	68,9
Южный	617 296	372	60,3
Западный	587 607	276	47,0
Восточный	481 112	227	47,2
Северный	472 769	161	34,1

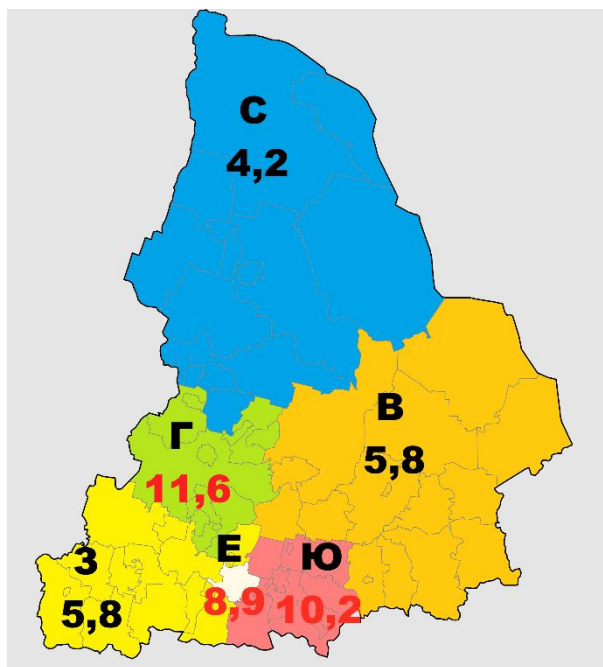
Показатель заболеваемости ЗНК в России в 2016 г. составил 58,0 на 100 тыс. населения.

Наибольшие показатели заболеваемости ЗНК зарегистрированы в

Горнозаводском, Южном округах, а также в г. Екатеринбурге (таблица 11).

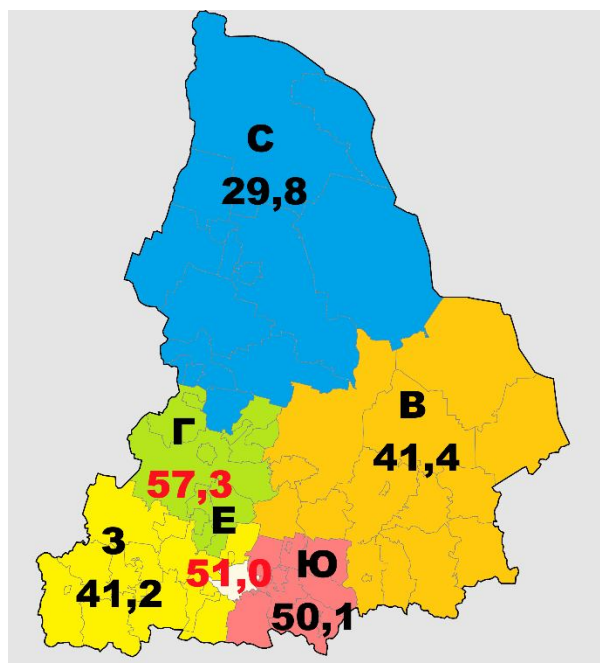
На территории г. Екатеринбурга располагается 220 крупных и средних предприятий, в том числе, ПАО «Уральский завод тяжелого машиностроения» (УЗТМ, Уралмашзавод), ОАО «Уралхиммаш», ПАО «ЭнелРоссия».

Необходимо отметить, что заболеваемость МК в трех округах (по численности населения 63,8 % всего населения области) Свердловской области выше, чем в среднем по России. Заболеваемость МК в Горнозаводском округе превышала среднероссийский показатель (7,1 на 100 тыс. населения) на 38,7 %, РК (50,9 на 100 тыс. населения) – на 11,2 % (по данным 2016 г.) (рисунок 11).



Примечание: Заболеваемость МК в 2016 г. в Свердловской области составляла 8,0, в России 7,1 на 100 тыс. населения.

Рисунок 11 – Заболеваемость МК в округах на 100 тыс. населения



Примечание: Заболеваемость РК в 2016 г. в Свердловской области составляла 45,8, в России 50,9 на 100 тыс. населения.

Рисунок 12 – Заболеваемость РК в округах на 100 тыс. населения

Высокая заболеваемость в управленческих округах Свердловской области МК, по сравнению со среднероссийским показателем, может свидетельствовать о совместном влиянии УФ-излучения с канцерогенным воздействием промышленных факторов на территории. Что согласуется с данными литературы [25].

При анализе обеспеченности врачами-дерматовенерологами на 10 тыс. населения в городских округах Свердловской области и с заболеваемостью особых закономерностей не выявлено.

Удельный вес запущенных стадий достигает высоких значений в сравнении остальными территориями области, в Горнозаводском ГО (таблица 12).

Таблица 12 – Соотношение удельного веса запущенных стадий ЗНК к показателю обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами

Управленческий округ	Число дерматовенерологов		Уд. вес запущенных (%)	
	Абс.	на 10 тыс. населения	МК	РК
г. Екатеринбург	120	0,8	17,8	4,6
Горнозаводской	16	0,2	26,6	5,1
Южный	22	0,4	14,3	6,5
Западный	23	0,4	35,3	2,1
Восточный	13	0,3	14,3	4,5
Северный	15	0,3	15,0	2,8
Вся область	209	0,5	15,8	2,9

Обеспеченность населения врачами на 10 тыс. населения составила 42,9, что соответствует нормативу (33,7 человек на 10 тыс. жителей по территориальному нормативу), согласно постановлению Правительства Свердловской области от 26.02.2013 № 225-ПП «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в Свердловской области» в отличие от обеспеченности врачами-дерматовенерологами на отдельных территориях (норматив 0,55 на 10 тыс. населения). Однако во всей области обеспеченность (0,5 на 10 тыс. населения) соответствует нормативу. При анализе данных выявлено, что заболеваемость ЗНК в г. Екатеринбург, Горнозаводском управленческом округе и Южном округе выше, чем в России, что с учетом низкого уровня среднегодовой суммарной инсоляции может свидетельствовать о влиянии промышленных канцерогенных факторов. В литературе описаны данные о взаимном действии УФ-излучения и загрязнения атмосферного воздуха [25, 68, 129].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости детального изучения факторов риска возникновения ЗНК в промышленном регионе.

3.1.4 Методы вторичной профилактики злокачественных новообразований кожи

Злокачественные новообразования кожи являются опухолями визуальной локализации, однако характеризуются отсутствием субъективной симптоматики, что обуславливает позднее обращение пациентов за медицинской помощью. Следовательно, актуальным является выявление групп риска по возникновению ЗНК как врачами-дерматовенерологами, так и врачами, оказывающими первичную медико-санитарную помощь.

Для оценки современного состояния организации раннего выявления МК и РК в Свердловской области был проведен анализ показателей выявления ЗНК при различных видах медицинских осмотров: профилактических, предварительных, периодических (данные представлены в таблице 13).

Таблица 13 – Нормативные документы, регламентирующие медицинские осмотры населения

Нормативные документы	Участие врача-дерматовенеролога
Приказ Минздрава России от 26.10.2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»	Участвует во II этапе диспансеризации
Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»	Указан в приложении № 1, № 2 при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров

Продолжение таблицы 13

Нормативные документы	Участие врача-дерматовенеролога
Приказ Минздрава России от 15.12.2014 № 835н «Об утверждении Порядка проведения предсменных, предрейсовых и послесменных, послерейсовых медицинских осмотров»	Отсутствует в перечне
Приказ Минздрава России от 15.06.2015 № 344н «О проведении обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств)» (вместе с «Порядком проведения обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств)», «Порядком выдачи медицинского заключения о наличии (об отсутствии) у водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств) медицинских противопоказаний, медицинских показаний или медицинских ограничений к управлению транспортными средствами»)	Отсутствует в перечне
Приказ Минздрава России от 06.12.2012 № 1011н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра».	Отсутствует в перечне

В Свердловской области маршрутизация больных с подозрением на злокачественные новообразования, в том числе ЗНК, определена приказом Минздрава Свердловской области от 28.01.2016 № 91п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология». Согласно нормативному документу, выявление злокачественных новообразований и предраковых заболеваний делегировано медицинским работникам с этапа фельдшерско-акушерских пунктов, медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь с последующим направлением к профильным специалистам.

Приказом Минздрава России от 03.02.2015 № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» определена основная цель диспансеризации – снижение смертности населения,

что при ЗНК может быть достигнуто ранней диагностикой. В соответствии с данным документом в перечне специалистов первого этапа диспансеризации отсутствует врач-дерматовенеролог.

Вместе с тем, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» в осмотре лиц участвует врач-дерматовенеролог.

Таблица 14 – Динамика выявления пациентов с меланомой кожи на медицинских осмотрах в Свердловской области за период с 2003 по 2017 гг.

Год	Выявлено больных МК		Из них выявлено активно	
	Абс.	на 100 тыс.	Абс.	% от числа
2003	252	5,6	50	19,8
2004	225	5,1	61	27,1
2005	274	6,2	43	15,7
2006	289	6,6	24	8,3
2007	276	6,4	53	19,2
2008	220	5,1	55	25,0
2009	280	6,5	65	23,2
2010	236	5,5	37	15,7
2011	267	6,2	71	26,6
2012	304	7,1	70	23,0
2013	325	7,5	174	53,5
2014	274	6,3	74	27,0
2015	342	7,9	89	26,0
2016	347	8,0	103	29,7
2017	357	8,2	58	16,2

В Свердловской области регистрируется низкий уровень активно выявленных пациентов МК (таблица 14), медиана за пятнадцатилетний период составила 23,7 % от числа выявленных в отчетном году (25 % : 75 % квантили –

17,7 : 26,8). Медиана доли активно выявленных больных РК составляет – 27,2 %, (25 % : 75 % квантили – 22,3 : 31,4). Важно отметить, что в целом по РФ отмечается низкий удельный вес выявленных больных, отличаются территории с максимальными показателями активного выявления: Тамбовская область (49,2 %), Чукотский автономный округ (48,3 %), Республика Алтай (37,8 %), Пензенская область (37,7 %), Пермский край (36,3 %), Еврейская автономная область (35,2 %), Ханты-Мансийский автономный округ (35,1 %) [48].

Также были проанализированы данные аналитического отчета ГАУЗ СО СОЦМП «Основные итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Свердловской области в 2017 году». По данным отчета прошло диспансеризацию 572 400 человек, что составило 77,6 % от числа подлежащих (737 155 человек). Доля лиц молодого возраста (21–36 лет), прошедших диспансеризацию, составила – 31,9 %, среднего возраста (39–60 лет) – 41,6 %, лиц в возрасте старше 60 лет – 26,5 %. Важно отметить, что лишь у одного пациента была выявлена МК согласно данным диспансеризации в отчетном году, причем заболевание выявлено на IV стадии (рисунок 13).



Рисунок 13 – Пациент Л., 70 лет, выявленный при прохождении диспансеризации

Диагноз: злокачественная меланома кожи туловища IV стадия, отдаленные метастазы в легкие, брюшину, в надпочечники, кости, печень, канцероматоз брюшины.

Согласно приказу Минздрава России от 26.10.2017 № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», подлежат осмотру 1 раз в 3 года лица с 18 лет и старше, за исключением особых категорий.

Следующим этапом исследования стал анализ эффективности диспансеризации по выявлению ЗНК на основании данных из реестров оплаты медицинских услуг в рамках диспансеризации за период с 2016 по 2017 гг.

Всего в 2017 г. был зарегистрирован 2 241 случай ЗНК, из них у 357 диагностирована МК, у 2 064 – РК. Важно отметить, что среди данной группы 502 (22,4 %) человека проходили диспансеризацию в 2016 и 2017 гг. и у них не были диагностированы заболевания.

Среди 502 пациентов с ЗНК, прошедших диспансеризацию, у 69 установлена МК, у 422 – РК, у 11 лиц другие злокачественные новообразования кожи. Среднее количество месяцев с периода прохождения диспансеризации до установления диагноза МК составило 5,3 месяца, РК – 5,7 месяцев.

Каждый второй пациент с МК, прошедший диспансеризацию, регистрировался на II-III-IV стадии. Важно отметить, что 40,0 % выявлены на II стадии. На Американском объединенном комитете по раку AJCC (American Joint Committee on Cancer) предложена новая система стадирования МК, согласно которой II стадия является неоднородной. Так на стадии IIc есть возможность метастазирования в регионарные лимфатические узлы [128] с неблагоприятным прогнозом.

Полученные данные обуславливают необходимость разработки профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление больных ЗНК, повышение эффективности диспансеризации.

Запущенные случаи МК зарегистрированы у 60,9 % лиц старше 60 лет (таблица 15).

Таблица 15 – Структура пациентов МК, ранее прошедших диспансеризацию

Возраст	I стадия		II стадия		III-IV стадии		Всего (n = 69)	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
До 60 лет	2/3,0	7/10,1	4/5,8	9/13,0	5/7,3	0/0	11/16,0	16/23,2
Старше 60 лет	6/8,7	13/17,4	7/10,1	10/14,5	0/0	4/5,8	15/21,7	27/39,1
Примечание: * у 7 пациентов МК не была установлена стадия.								

При анализе таблицы установлено, что каждый третий больной МК II-III-IV стадии был старше 60 лет. Женщин с установленным диагнозом МК больше (62,3 %), чем мужчин (37,7 %).

При анализе локализации МК важно отметить, что у 33 (47,8 %) пациентов элементы локализовались на туловище, у 18 (26,1 %) – на нижних конечностях, у 8 (11,6 %) – на верхних конечностях, на лице и шее – у 4 (5,8 %) и у 6 (8,7 %) наблюдались множественные очаги МК.

При анализе пациентов РК установлено, что 83,7 % лиц были старше 60 лет (таблица 16).

Таблица 16 – Структура пациентов РК, ранее прошедших диспансеризацию

Возраст	I стадия		II стадия		III-IV стадии		Всего (n = 422)	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
До 60 лет	16/3,8	39/9,2	8/1,9	5/1,2	1/0,2	0/0	25/6,0	44/10,4
Старше 60 лет	88/20,9	206/48,8	21/5,0	33/7,8	3/0,7	2/0,5	112/26,5	241/57,1

Рак кожи зарегистрирован у каждой второй женщины старше 60 лет, которые ранее проходили диспансеризацию, однако диагнозы не были установлены.

Установлено, что у 6 (1,4 %) пациентов с РК заболевание выявлено на III-IV стадии. Важно, отметить, что у 273 (64,7 %) пациентов элементы РК локализовались на лице и шее.

Далее был проведен анализ динамики активно выявленных случаев больных РК на медицинских осмотрах (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика выявления больных раком кожи на медицинских осмотрах в Свердловской области за период с 2003 по 2017 гг.

Год	Выявлено больных РК		Из них выявлено активно	
	Абс.	на 100 тыс. населения	Абс.	% от числа выявленных
2003	1 256	28,1	344	27,4
2004	1 254	28,3	358	28,5
2005	1 238	28,2	323	26,1
2006	1 189	27,3	329	27,7
2007	1 266	29,2	268	21,2
2008	1 441	33,4	321	22,3
2009	1 375	31,9	307	22,3
2010	1 517	35,2	283	18,7
2011	1 699	39,5	293	17,2
2012	1 813	42,1	585	32,3
2013	1 644	38,1	678	41,2
2014	1 799	41,6	578	32,1
2015	1 961	45,3	735	37,5
2016	1 985	45,8	609	30,7
2017	2 064	47,7	482	23,4

За анализируемый период доля пациентов с МК, выявленных активно, варьирует от 8,3 (2006 г.) до 53,5 (2013 г.), аналогичная ситуация по выявлению больных РК, показатели находятся в диапазоне от 17,2 (2011 г.) до 37,5 (2015 г.). Напротив, абсолютное число выявленных активно РК увеличилось на 40,1 %. Отмечается положительная динамика активно выявленных пациентов с ЗНК как в Свердловской области, так и в России.

Проведен анализ показателей, полученных в ходе проведения акций по выявлению ЗНК, организованных профессиональными сообществами, а также региональными органами управления в сфере здравоохранения.

Акция «День диагностики меланомы» в России проводится с 2007 г. по инициативе НП «Национальный Альянс дерматологов и косметологов». Как видно из таблицы 18, количество городов-участников ежегодно увеличивалось с 17 в 2007 г. до 120 в 2017 г., также увеличилось как число специалистов, участвующих в акции (с 105 до 1 200), так и число обратившихся пациентов (таблица 18).

Таблица 18 – Акция «День диагностики меланомы» в России

Год	Количество участвующих городов	Число дерматовенерологов, участвующих в осмотре	Число обратившихся пациентов	Число лиц, направленных к онкологу с предварительным диагнозом ЗНК
2007	17	105	2 292	42
2008	22	182	2 500	52
2009	27	240	4 358	121
2010	46	368	8 157	464
2011	22	423	9 000	223
2012	56	645	10 000	86
2013	60	718	12 990	93
2014	70	770	13 000	182
2015	90	980	15 500	139
2016	100	1 000	17 500	123
2017	120	1 200	18 500	159

Необходимо отметить, что по данным комитета Euromelanoma менее 30,0 % случаев ЗНК подтверждаются при дальнейшем обследовании у врачей-онкологов (<http://www.melanomaday.ru/>).

С каждым годом увеличивается число лиц, обратившихся для осмотра в «День диагностики меланомы», однако удельный вес пациентов с подозрением на ЗНК, от числа осмотренных, составляет 1,4 %. В 2010 г. зарегистрировано увеличение данного показателя до 5,7 %, однако удельный вес больных, за

данный период, выявленных активно, не изменился, что на наш взгляд, могло быть обусловлено гипердиагностикой, связанной с введением в оснащение кабинетов врачей-дерматовенерологов дерматоскопов согласно приказу Минздравсоцразвития России от 16.03.2010 № 151н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой», требующих приобретения соответствующих компетенций и навыков.

На следующем этапе исследования был проведен анализ данных, полученных в ходе проведения городской акции «Субботники против рака». Участие врачей-дерматовенерологов в данном мероприятии регламентировано Распоряжением Управления здравоохранения г. Екатеринбурга от 01.07.2015 №348/46/35 «О проведении ежемесячных рабочих суббот «Субботник против рака» в медицинских организациях г. Екатеринбурга». Акция проводится каждую четвертую субботу месяца в поликлиниках города с 2015 г., нацелена на выявление ранних форм онкологических заболеваний. В данном мероприятии также участвуют врачи-терапевты, врачи-хирурги, врачи акушеры-гинекологи (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты акции «Субботник против рака» в г. Екатеринбург

Показатели	2015 г.		2016 г.		2017 г.		За 2015–2017 гг. Абс./%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пациенты (всего)	5 694	100	5 944	100	6 531	100	6 056
- из них пациенты, обследованные врачом-дерматовенерологом	3 129	55,0	3 602	60,6	3 324	50,9	3 352/55,4
- из них пациенты с предварительным диагнозом ЗНК, направленные к онкологу	289	14,0	264	13,1	746	22,4	433
- из них пациенты с подтвержденным ЗНК	24	8,3	26	9,9	19	2,5	23

При анализе данных, полученных в результате проведения акции «Субботник против рака» выявлено, что число пациентов с подозрением на ЗНК ежегодно увеличивается, при этом число подтвержденных диагнозов сохраняется на низком уровне, не превышает 10,0 %.

Следующим этапом исследования стал анализ результативности профилактических осмотров рабочих в различных организациях г. Екатеринбурга, проведенных врачами-дерматовенерологами ГБУЗ СО СОКВД за период с февраля по июль 2018 г.

Всего осмотрено 761 человек, из них 407 женщин (53,5 %), средний возраст 36 лет (медиана $29,3 \pm 45,0$) и 354 мужчин (46,5 %), средний возраст 44 года (медиана $35,0 \pm 48,5$). Выборку можно считать смещенной, так как когорту пациентов нельзя отнести к общей выборке, 74,5 % осмотренных имеют доход выше среднего по региону.

Направлены на консультацию к онкологу с подозрением на ЗНК трое лиц (0,5 %), у двух пациентов (0,3 %) из них установлен базальноклеточный рак кожи, у одного (0,2 %) – меланома кожи.

Были выявлены 175 человек (23,0 %) из группы риска по возникновению МК, согласно валидизированному опроснику SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score) [174], которым рекомендовано диспансерное наблюдение у врача-дерматовенеролога.

Таким образом, не разработаны российские клинические рекомендации для врачей-дерматовенерологов по ведению пациентов группы риска по возникновению ЗНК. Существующие мероприятия по скринингу населения с целью раннего выявления ЗНК недостаточно эффективны, что обуславливает необходимость разработки соответствующих профилактических технологий.

3.2 Выявление лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи

3.2.1 Характерные клинические признаки меланомы кожи

Меланома кожи возникает в результате экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным факторам относят воздействие инсоляции, промышленные химические канцерогены, лекарственные препараты, механические повреждения кожи, вирусные инфекции; к эндогенным – генетические факторы, включающие наследственность, фенотип, личный анамнез по заболеваемости ЗНК, а также важно сочетание этих показателей. Влияние данных факторов обуславливает региональные особенности заболеваемости ЗНК, которые необходимо учитывать при разработке профилактических мероприятий.

Для изучения клинических характеристик МК проведено кросс-секционное исследование, включающее обследование 369 пациентов с установленным диагнозом МК, 369 пациентов, госпитализированных на лечение в ГАУЗ СО СООД, отделение общей онкологии № 1, отделение маммологии и общей онкологии № 7, в течение двух лет, из них 144 мужчины (39,0 %) и 225 (61,0 %) женщин, в возрасте от 19 до 92 лет, медиана среднего возраста составила 56 лет ($46,5 \pm 72,5$) года).

Наиболее частой клинической формой МК была поверхностно-распространяющаяся, диагностированная у 286 человек (77,5 %), узловая форма установлена у 54 пациентов (14,6 %), лентиго-меланома – у 15 (4,1 %), акральная меланома – у 14 (3,8 %) больных.

Наиболее часто у мужчин МК локализовалась на туловище (56,9 %), а именно, на верхней трети спины. У женщин в 68,2 % случаев МК обнаружена на конечностях, преимущественно – на нижних, в 55,0 % на голених (таблица 20).

Таблица 20 – Локализация МК исследуемой группы (n = 369)

Локализация	Пол пациентов исследуемой группы					
	мужчины		женщины		всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Область головы	18	12,5	24	10,7	42	11,4
Лицевая область	10	55,6	21	87,5	31	73,8
Волосистая часть головы	8	44,4	3	12,5	11	26,2
Верхние конечности	18	12,5	40	17,8	58	15,7
Плечо	10	55,6	21	52,5	31	53,4
Предплечье	5	27,8	11	27,5	16	27,6
Кисть	3	16,7	8	20,0	11	19,0
Туловище	82	56,9	74	32,9	156	42,3
Грудь	14	17,1	17	23,0	31	19,9
Брюшная стенка	11	13,4	17	23,0	28	17,9
Верхняя треть спины	43	52,4	24	32,5	67	43,0
Нижняя треть спины	14	17,1	16	21,5	30	19,2
Нижние конечности	17	11,8	80	35,6	97	26,3
Бедро	7	41,2	25	31,2	32	33,0
Голень	3	17,6	44	55,0	47	48,4
Стопа	7	41,2	11	13,8	18	18,6
Шея	9	6,3	7	3,1	16	4,3

Необходимо отметить, у 108 (29,3 %) больных опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела, в том числе, на волосистой части головы – в 11 (10,2 %) случаев, на спине – в 97 (89,8 %) случаев.

Установлено, что у 214 (57,9 %) пациентов МК возникла на неизменённой коже (*denovo*). Также важно отметить, что лишь у 33,1 % пациентов отмечались субъективные ощущения (таблица 21). У пациентов МК на ранних стадиях лишь в 10,0 % случаев отмечались субъективные ощущения, такие как зуд, дискомфорт, жжение и болезненность в области новообразования.

Таблица 21 – Клинические характеристики МК (n = 369)

Признак	I–II ст.		III–IV ст.		I–IV	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диаметр > 6мм	258	69,9	99	26,8	357	96,8
Полихромия	233	63,1	98	26,6	331	89,7
Фестончатые границы	239	64,8	87	23,6	326	88,4
Асимметрия	116	31,4	101	27,4	217	58,8
Зуд	19	5,2	75	20,3	94	25,5
Кровоточивость	12	3,3	63	17,1	75	20,3
Дискомфорт /парестезии	14	3,8	54	14,6	68	18,4
Перифокальное воспаление	4	1,2	32	8,7	39	10,6
Изъязвление	4	1,2	23	6,2	27	7,3
Жжение	2	0,5	9	2,4	11	3,0
Болезненность	2	0,5	7	2,0	9	2,4

Типичная локализация у больных МК наблюдалась в 76,4 %, редко в 23,6 % – атипично (на акральных участках конечностей, на волосистой части головы и лице).

В единичных случаях МК протекала атипично с изъязвлением, слабопигментированная или беспигментная, в большинстве случаев клиническая картина имела стандартные проявления, такие как асимметрия, полихромия, крупный диаметр.

Клинический пример № 1

Пациентка М., 67 лет. Обратилась к врачу-онкологу с жалобами на кровоточащую, длительно не заживающую опухоль.

Anamnesis morbi: со слов пациентки около года назад в правой пяточной области появилась язва, кровоточила, при ходьбе без субъективных ощущений. Обращалась к врачу-хирургу по месту жительства, получала лечение с диагнозом «Трофическая язва», была госпитализирована в круглосуточный стационар в хирургическое отделение для обработки краев язвы и наружного лечения. Лечилась у хирурга в течение 6 месяцев – без выраженного эффекта. Самостоятельно смазывала «Левомеколь» мазь – с отрицательной динамикой.

Самостоятельно обратилась к врачу-терапевту, направлена к врачу-онкологу.

Status localis: в правой пяточной области имеется экзофитная опухоль с изъязвлением багрового цвета 5×3 см, с зоной пигментации вокруг и размером $8 \times 4,5$ см. Вокруг опухоли на коже стопы имеются внутрикожные уплотнения коричневого цвета до 6 мм – сателлиты. Надключичные, подключичные, шейные, аксилярные, паховые лимфатические узлы не увеличены (рисунок 14).



Рисунок 14 – МК правой пяточной области

Установлен диагноз: Малопигментная эпителиоидно-клеточная меланома с изъязвлением, 5 ст. инвазии по Кларку, толщина 1,2 см.

В структуре заболеваемости РК более 70,0 % занимает БКРК. Для изучения клинических характеристик БКРК проведено кросс-секционное исследование, включающее обследование 1 231 пациента с установленным диагнозом БКРК, госпитализированного на лечение в ГАУЗ СО СООД, отделение патологии головы и шеи, отделение общей онкологии № 1, отделение маммологии и общей онкологии № 7, в течение двух лет, из них 442 мужчин (35,9 %) и 789 (64,1 %) женщин, в возрасте от 18 до 96 лет, медиана среднего возраста составила 67 лет ($56,5 \pm 79,5$ года).

В 925 (75,1 %) случаях элементы БКРК локализовались на коже головы и шеи, а именно в 20 (1,6 %) случаях на губе, в 50 (4,1 %) случаях на коже век, в 10 (0,8 %) на коже наружного слухового прохода, в 715 (58,1 %) случаях на коже лица, в 98 (8,0 %) на коже волосистой части головы и шеи. На участках труднодоступных самостоятельному осмотру элементы БКРК локализовались в 191 случае (15,5 %) на коже туловища, в 42 (3,4 %) случаях на верхних конечностях, на нижних конечностях в 31 случае (2,5 %). Более одного очага БКРК на разных участках тела наблюдались у 74 пациентов (6,0 %).

Важно отметить, что в 93,5 % случаев очаги БКРК характеризовались типичной клинической картиной: экзофитными опухолями с эрозиями, изъязвлением, геморрагическими корочками, телеангиоэктазиями, контактным кровотечением. На коже туловища и конечностей преобладали поверхностные формы БКРК: розовые пятна, с четкими границами, неправильными очертаниями, с микро-эрозиями, чешуйками. Клиническая картина РК имеет типичные проявления, поэтому не требует сложных диагностических алгоритмов и приборов для дифференциальной диагностики.

Таким образом, установлено, что наиболее частой клинической формой МК является поверхностно-распространяющаяся (77,5 %). У мужчин МК локализовалась преимущественно на туловище (56,9 %), а именно, на верхней трети спины (52,4 %), у женщин в 68,2 % случаев МК обнаружена на конечностях, преимущественно – на нижних, в 55,0 % на голеньях, что соответствует литературным данным.

Установлено, что у 108 (29,3 %) больных опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела. У 214 (57,9 %) пациентов МК возникла на неизменной коже с типичной локализацией в 76,4 % случаев.

В 96,8 % случаев диаметр меланомы был более 6 мм, в 89,7 % опухоль была полихромной, с неправильными очертаниями (88,4 %).

Важно отметить, что очаги БКРК в 75,1 % случаев локализовались на голове и шее, и имели типичными клинические проявления.

3.2.2 Выявление пациентов из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи

Исследователи отмечают, что для своевременной диагностики МК необходимо динамическое наблюдение лиц групп риска [125, 127, 143, 152, 156, 174, 179].

В 2015 г. был проведен систематический анализ моделей по выявлению пациентов из групп риска по развитию МК. Исследователями из стран Австралии, Италии, Франции, США, Шотландии описаны 6 основных моделей выявления групп риска. В результате проведенного анализа были выделены две модели с чувствительностью и специфичностью более 90,0 %: модель Mac Kie et al. (1989) и Quereux et al. (2011).

John R. Davies et al. (2015) провели систематический обзор 16 исследований случай-контроль для оценки риска развития МК и доказали, что алгоритм состоящий из семи признаков, можно использовать для оценки принадлежности населения к группе риска по развитию МК.

Были проанализированы признаки, выделенные в трех валидизированных опросниках (MacKie et al. (1989), Quereux et al. (2011) и Davies et al. (2015) у 369 пациентов с подтвержденным диагнозом МК.

При изучении признаков у лиц с МК по модели по Mac Kie et al. (1989), лишь у 30,9 % (114 человек) пациентов были установлены признаки повышенного риска развития МК (таблица 22).

Таблица 22 – Критерии высокого риска развития МК по MacKie et al. (1989).
Характеристика пациентов с МК (n = 369)

Критерии	Частота встречаемости	
	Абс.	%
Солнечные ожоги (более 1 эпизодов)	140	38,0
Атипичные невусы (более 3 штук)	92	25,0
Большое количество невусов более 2 мм (более 20 штук)	87	23,6
Веснушки	25	6,8

Следующим этапом исследования стала оценка данных опросника по определению принадлежности пациентов к группе риска возникновения МК (SAMscore) [174] (таблица 23).

Таблица 23 – Структура признаков группы риска развития МК (по Quereux et al., 2011), выявленных у больных МК (n = 369)

Признак	Частота встречаемости	
	Абс.	%
Возраст старше 60 лет	197	53,4
Солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте	140	38
I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick	65	17,6
Более 20 невусов на обеих руках	62	16,8
Веснушки	25	6,8
Меланома у родственника 1 линии родства	12	3,3
Место жительства более 1 года в жарком климате	8	2,2
Меланома в анамнезе	5	1,4

Установлено, что у 174 (47,2 %) пациентов с подтвержденным диагнозом МК встречалось сочетание признаков группы риска (таблица 24).

По данным опросника лишь 47,2 % пациентов с подтверждённым диагнозом МК, относились к группе повышенного риска.

Таблица 24 – Характеристика признаков группы риска у пациентов с МК

Сочетание признаков	Абс.	%
I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, веснушки, ожоги в детском возрасте	69	18,7
Возраст до 60 лет и количество невусов более 20 на обеих руках	38	8,9
I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, более 20 невусов на обеих руках, ожоги в детском возрасте	27	7,3
Возраст 60 лет или старше и наличие веснушек	17	4,6
Солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, веснушки, более 20 невусов на обеих руках	11	3
Более 20 невусов на обеих руках, солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, меланома у родственника 1 линии родства	8	2,2
I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, меланома в анамнезе, место жительства более 1 года в жарком климате	3	0,8
Меланома у родственника 1 линии родства, меланома в анамнезе, солнечные ожоги	1	0,3
Сочетание признаков: I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick; веснушки; более 20 невусов на обеих руках; солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте; место жительства более 1 года в жарком климате; меланома в анамнезе; меланома у родственника 1 линии родства	119	32,2

При анализе признаков 158 лиц (42,8 %) относятся к группе высокого риска согласно модели J. R. Davies et al. (2015) (таблица 25).

Таблица 25 – Структура признаков группы риска развития МК (по J. R. Davies et al. 2015) [81], выявленных у больных МК (n = 369)

Критерии		Частота встречаемости Абс.	Коэффициент
Количество солнечных ожогов	нет	229	1
	более 1	140	1,28
Цвет волос	черный-каштановый	286	1
	светло-русый, белый	47	1,41
	рыжий	18	1,76
Наличие невусов на теле (более или равно 5 мм)	нет	154	1
	1–2	123	2,26
	более или равно 3	92	4,10
Семейная история меланомы	нет	357	1
	да	12	1,74
Веснушки	нет	344	1
	да	25	1,58
Фоточувствительность кожи по Fitzpatrick	III-IV	304	1
	I-II	65	1,66
Распределение общего количества невусов на теле, %	0–50	253	1
	50–75	116	1,64
	75–90	29	2,72
	Более 90	11	5,50
Примечание: общее количество наблюдений превышает 100,0 % из-за наличия нескольких патологических состояний у одного человека.			

Необходимо отметить, что при дополнительном опросе было выявлено, что 89 пациентов (24,1 %) два и более раза в год выезжали в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.

По данным анкетирования пациентов с подтвержденным диагнозом меланомы 174 (47,2 %) относятся к группе повышенного риска по данным алгоритма Quereux et al. (2011), 114 человек (30,9 %) – по тесту MacKie et al. (1989), 158 лиц (42,8 %) относятся к группе высокого риска согласно модели

J. R. Davies et al. (2015). Важно отметить, что у 56,3 % пациентов с МК не было выявлено признаков групп риска развития МК.

Согласно анализу пациентов по различным алгоритмам оценки риска развития МК, не более 50,0 % относятся к группе риска. Наиболее приближенным к нашему региону является опросник Quereux et al. (2011).

Установлено, что каждый второй – третий пациент с МК (по данным разных опросников) относится к группе риска по возникновению ЗНК, согласно валидизированным опросникам, что обуславливает необходимость как диспансерного наблюдения лиц групп риска у врача-дерматовенеролога, так и своевременного выявления новообразований врачами первичного звена, с последующей их маршрутизацией к специалистам.

3.3 Разработка автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop»

Во всем мире в последние годы ведутся разработки компьютерных программ для ранней диагностики МК, основанных на автоматическом анализе изображений, однако в практике практически не применяются.

Нами разработана инновационная методика профилактики и диагностики ЗНК на основе аналитического скрининга фото-имиджей новообразований кожи пациентов, определение группы риска и тактики динамического наблюдения в виде Web-приложения «SkinCancerStop».

Программа разрабатывалась совместно с заведующим кафедрой высокопроизводительных технологий ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» А. В Созыкиным, старшим преподавателем института ИнФО, кафедры ИИТ Я. С. Альпериным, программистом И. А. Рапопортом.

Программа написана на языках программирования Python и JavaScript. Используются технологии Node.js и Vue.js. Размер программы – 150 мегабайт. Интерфейс приложения подбирался с учетом простоты в использовании,

последовательном прохождении этапов диагностики, что позволяет с большей вероятностью достичь поставленных целей (скрининг-исследование). Приложение имеет страницу простого интерфейса, предполагает введение персональных данных, согласие на их обработку (рисунки 15 и 16).

Рисунок 15 – Интерфейс тестовой программы

Рисунок 16 – Интерфейс тестовой программы

Программа состоит из двух блоков: тест-опросник (приложение А) для определения групп риска по развитию ЗНК, автоматический имидж-анализ дерматоскопических паттернов новообразований кожи.

В программе применяется валидизированный тест-опросник SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score) [174].

Следующим этапом исследования стала разработка имидж-анализа изображений новообразований кожи, включающая методики сегментации, обработки и алгоритмов анализа фотографий новообразований кожи с учетом клинических и дерматоскопических алгоритмов. Автоматический имидж-анализ изображений разработан с помощью глубоких сверточных нейронных сетей. Нейронные сети имеют ряд характерных черт: параллельность, разделение, самоорганизация. Обработка информации осуществляется несколькими процессорами – это признак параллельности архитектуры нейронной сети. Информация распределяется по нескольким адресам и может быть обработана частями. Нейронные сети могут самообучаться, они могут «самостоятельно», автономно «изучать» большой объем данных на основе ранее полученных результатов [21].

Создание нейронной сети начали с поиска датасетов, воспользовались фотографиями международного сотрудничества дерматоскопии (International Skin Imaging Collaboration: Melanoma Project (www.isic-archive.com)). Был подготовлен набор данных из 9 825 фотографий доброкачественных невусов и 2 614 фотографий злокачественных новообразований кожи, включающие 500 фотоизображений новообразований кожи пациентов ГБУЗ СО СОКВД и ГАУЗ СО СООД для обучения нейронной сети, подготовленные с помощью цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix 8 400 и дерматоскопа HEINE DELTA 20 T. Диагнозы всех пациентов (500 человек) подтверждены морфологически в ГАУЗ СО СООД, заведующая патологоанатомическим отделением Н. В. Казанцева. На основе полученных фотографий создана собственная модель нейронной сети, которая включает 22 слоя и 23 миллиона параметров. В итоге разработана сверточная нейронная сеть с точностью диагностики 96,0 %. Точность была проверена с помощью анализа изображений контрольных снимков (рисунки 17 и 18). Чувствительность 85,0 %, специфичность 95,6 %.

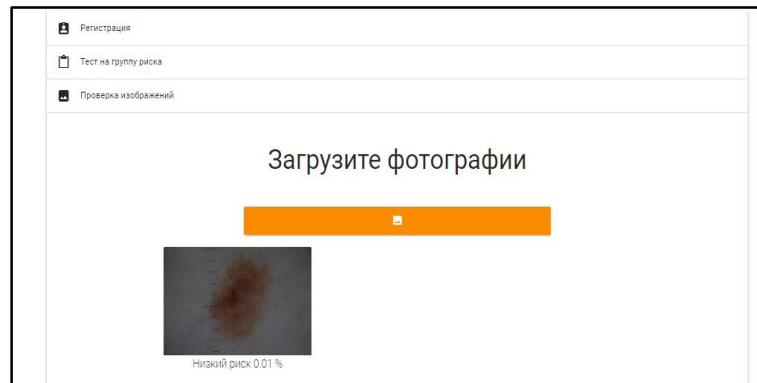


Рисунок 17 – Пример результата интерфейса программы «SkinCancerStop»



Рисунок 18 – Пример результата интерфейса программы «SkinCancerStop»

Важно отметить, что после заполнения тест-опросника, можно одновременно провести автоматический анализ нескольких новообразований кожи пациента (рисунок 19).

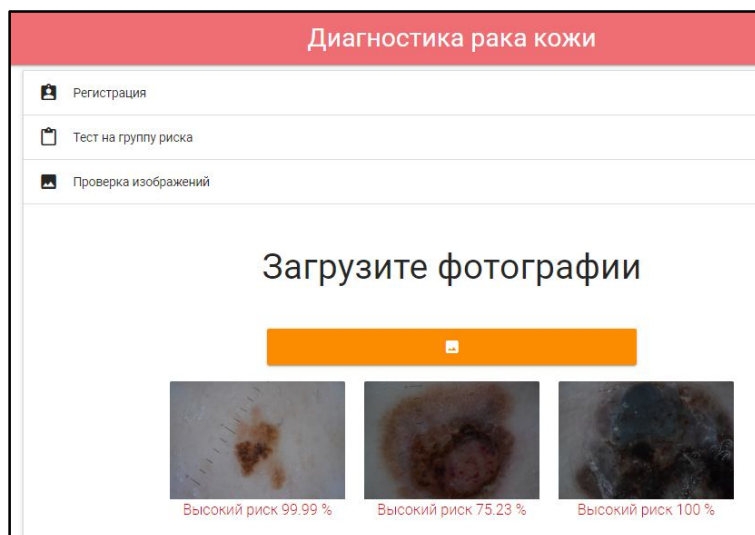


Рисунок 19 – Анализ трех новообразований кожи пациента

При разработке классификатора обработки дерматоскопических изображений были опробованы различные архитектуры глубоких нейронных сетей и разные варианты подготовки фотографий невусов. Также, в поиске конфигурации наиболее точной нейронной сети были перебраны разные значения гипер-параметров нейронной сети (например, количества слоёв и нейронов в них) и алгоритма её обучения. Всего было опробовано 450 конфигураций нейронных сетей. Обучение одной конфигурации нейронной сети занимает в среднем 10 часов серверного времени. В сумме, поиск наиболее точной конфигурации нейронной сети потребовал 187 суток серверного времени. Для обучения нейронных сетей, кроме собственного сервера, одновременно использовались в среднем 2 сервера облачных сервисов Microsoft Azure или Google Colab.

Принцип работы Web-приложения следующий: врач заполняет тест-опросник, фотографирует новообразование, загружает фото в приложение для автоматической обработки, в результате формируется отчет о группе риска пациента, рекомендации по дальнейшей маршрутизации и диспансерному наблюдению. Длительность заполнения тест-опросника составляет в среднем 1 минуту, анализа фотоизображений с фотографированием новообразованием и загрузкой в программу – 40 секунд.

Результат высокого риска злокачественности проведенного имидж-анализа фотоизображения обуславливает необходимость направления пациента к врачу-онкологу, средний или низкий риск злокачественности – к врачу-дерматовенерологу (приложение Б).

Фотографирование новообразований кожи проводилось с помощью дерматоскопа HEINE DELTA 20 / 20T и цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix 8400, который соединяется с дерматоскопом переходным кольцом Nikon UR-E15 (Nikon Corporation, Япония) и фотоадаптером HEINE DELTA 20/Nikon Coolpix (K-00.34.235, Heine Optotechnik, Германия).

Данное приложение было создано в рамках реализации программы «УМНИК 2016» при поддержке регионального Фонда содействия инновациям в г. Екатеринбург с научно-прикладной работой «Мобильное приложение «SkinCancerStop», направленной на раннюю диагностику злокачественных новообразований кожи, включающую маршрутизацию пациентов в медицинские организации. А также при поддержке Губернатора Свердловской области, как призер (II место) инновационного конкурса «Минута Технославы» (2017 г.), в номинации «Инновации в социальной сфере» с проектом «Мобильное приложение для ранней диагностики злокачественных опухолей кожи «SkinCancerStop». Также программа разрабатывалась при участии одаренных детей в ОЦ «Сириус» г. Сочи на Уральской проектной смене в 2018 г., проект занял призовое место.

Получено два свидетельства на регистрацию программы для ЭВМ, составной части комплекса «Программа для дифференциальной диагностики пигментных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи» (№ 2018614153 от 02.04.2018); «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников «SkinCancerStop» (№ 2019611425 от 25.01.2019).

3.4 Алгоритм ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи с использованием автоматизированной программы с применением нейронных сетей «SkinCancerStop»

Анализ зарубежной литературы различных стран мира показал, что лица группы риска по развитию ЗНК подлежат диспансерному наблюдению. В России не разработаны клинические рекомендации по выявлению групп риска по развитию ЗНК и их дальнейшему периодическому обследованию. Пациенты с предраковыми заболеваниями должны наблюдаться у профильных специалистов, в данном случае, у врачей-дерматовенерологов, согласно приказу Минздрава Свердловской области № 91п от 28.01.2016 «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология».

На предыдущих этапах исследования было установлено, что у каждого второго пациента с МК наблюдались признаки из группы риска возникновения МК, что обуславливает необходимость выявления и диспансерного наблюдения лиц с данными признаками. Кроме того, изучение региональных особенностей заболеваемости МК свидетельствует о том, что к группе риска относятся лица, указывающие на частые поездки, а именно, два и более раз, в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, что свидетельствует о необходимости повышения уровня информированности населения с целью профилактики ЗНК, а также включения данных лиц в группу диспансерного наблюдения.

При изучении клинических признаков МК выявлено, что у 29,3 % больных опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела, у 57,9 % пациентов МК возникла на неизменной коже, 66,9 % пациентов указали на отсутствие субъективных ощущений новообразования, что свидетельствует о важной роли врачей общей лечебной сети по отбору лиц группы риска развития ЗНК, дальнейшей их маршрутизации, а также необходимости разработки дополнительного инструмента для врачей первичного

звена здравоохранения, позволяющего объективизировать признаки ЗНК.

В исследовании показано, что характерной локализацией очагов БКРК в 75,1 % случаев была голова и шея. Кроме того, типичные клинические проявления БКРК наблюдались в 93,5 % случаев. Следовательно, приоритетными профилактическими мероприятиями по своевременному выявлению БКРК является повышение уровня знаний врачей различных специальностей по клиническим проявлениям БКРК.

Результаты полученных исследований способствовали разработке и внедрению на базе ГБУЗ СО СОКВД алгоритма оказания медицинской помощи пациентам групп риска по развитию ЗНК (рисунок 20), основанный на междисциплинарной преемственности в работе врачей-дерматовенерологов и смежных специалистов, который включает следующие разделы:

- 1) организацию дерматоонкологического приема в ГБУЗ СО СОКВД, дальнейшую маршрутизацию пациентов с использованием региональной онкологической информационной системы «ОНКОР»;
- 2) телемедицинские конференции для врачей различных специальностей, регулярные консультации врачей-дерматовенерологов филиалов ГБУЗ СО СОКВД;
- 3) разработку и реализацию циклов повышения квалификации, в том числе, в рамках непрерывного медицинского образования, как врачей-дерматовенерологов, так и для врачей других специальностей (врачей-косметологов, врачей-онкологов, врачей-терапевтов участковых, врачей общей врачебной практики);
- 4) пропаганду профилактики ЗНК среди населения (публикации статей в СМИ, участие в радио и телепередачах, участие в международных проектах популяризации науки, в том числе «Science Slam», «Science Slam Kids», «Разберем на атомы» и «Science Bar Hopping».

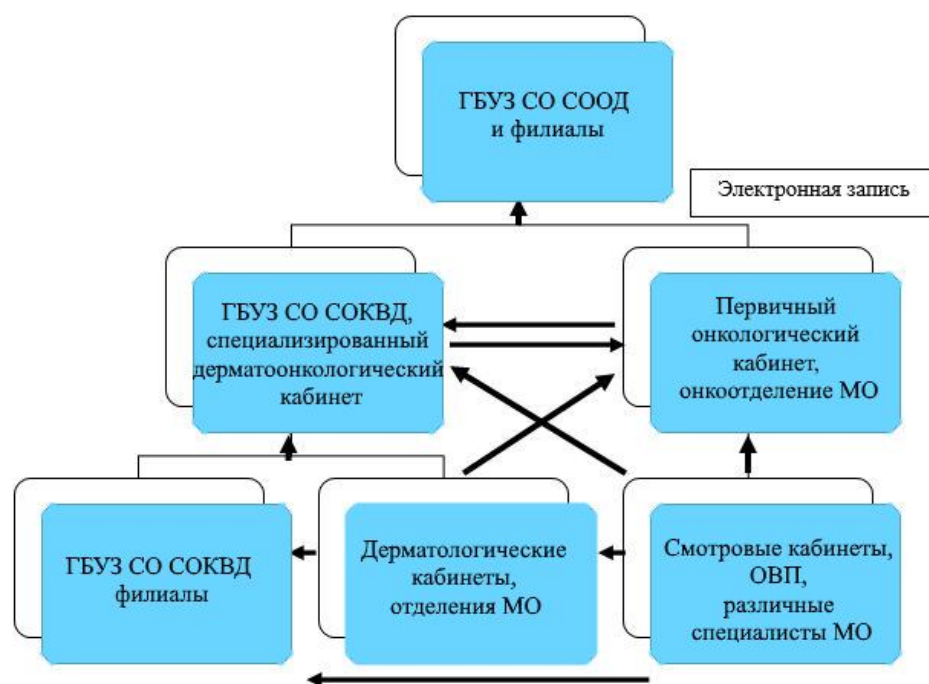


Рисунок 20 – Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам групп риска по возникновению ЗНК в Свердловской области

В дерматоонкологическом кабинете ГБУЗ СО СОКВД функционирует единая информационная система для электронной записи в ГАУЗ СО СООД, позволяющая направить пациента, минуя участкового врача по месту жительства, что уменьшает продолжительность диагностического периода. Это особенно актуально для крупного региона со значительной отдалённостью от межмуниципальных медицинских центров, и частично решает вопрос недостаточной укомплектованности врачами-онкологами областных и районных больниц.

В специализированный дерматоонкологический кабинет ГБУЗ СО СОКВД с января 2016 г. по декабрь 2017 г. было направлено врачами различного профиля 3 275 человек с новообразованиями кожи, выявлено 1 987 лиц группы риска по развитию ЗНК, рекомендовано диспансерное наблюдения у врача-дерматовенеролога.

Из дерматоонкологического кабинета в ГАУЗ СО СООД направлено 208 пациентов, из них РК установлен у 123 лиц, МК диагностирована в

11 случаях, что составило 64,4 % подтвержденных диагнозов ЗНК, также при морфологическом исследовании пигментных новообразований были подтверждены диспластические невусы у 20 пациентов (9,6 %). В сравнении, в 2014–2015 гг. в ГБУЗ СО СОКВД врачами-дерматовенерологами были выявлены и подтверждены 35,2 % ЗНК.

Для повышения точности ранней диагностики МК и обеспечения врачей, осуществляющих медицинские осмотры инструментом для выявления пациентов с ЗНК, была разработана инновационная методика диагностики ЗНК на основе аналитического скрининга фото-имиджей новообразований кожи пациентов, определение группы риска и тактики динамического наблюдения в виде Web-приложения «SkinCancerStop».

Разработанная инновационная модель «SkinCancerStop» внедрена в работу дерматоонкологического кабинета ГБУЗ СО СОКВД с марта 2018 г., с целью определения чувствительности программы.

За период с 01.03.18 по 01.11.18 было осмотрено 1 008 пациентов в ГБУЗ СО СОКВД, направленных врачами-дерматовенерологами, врачами-онкологами, врачами-терапевтами из поликлиник г. Екатеринбурга, областных учреждений для уточнения диагноза. В 86,3 % случаев пациенты направлены из МО городов и сел Свердловской области. Среди осмотренных были мужчины – 434 (43,1 %), женщины – 574 (56,9 %), возраст от 18 до 85 лет, средний возраст мужчин 52,1, женщин 46,3. Определение группы риска пациентов осуществлялось с помощью инновационной методики «SkinCancerStop».

При заполнении тест-опросника 383 человека (38,0 %) были отнесены к группе риска по развитию ЗНК.

С подозрением на МК, установленную с помощью инновационной модели, были направлены для уточнения диагноза к врачам-онкологам 20 пациентов, у 17 лиц подтвержден диагноз МК (85,0 %). Также при клиническом осмотре выявлено 53 случая БКРК.

Также инновационная модель была внедрена в работу смотрового кабинета МАУЗ «ЦГБ № 3», ПО № 1, г. Екатеринбурга. Осмотрено всего 68 человек в

период с июня по август 2018 г. Было выявлено 3 пациента с предварительным диагнозом БКРК и 13 (19,1 %) человек из групп риска.

Важно отметить, что 46 (11,6 %) лиц из группы риска по возникновению ЗНК, два и более раза в год выезжали на отдых в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции.

Анализ эффективности предложенного алгоритма, показал увеличение активного выявления пациентов с ЗНК в 2018 г., по сравнению с 2016–2017 гг., на 32,0 %

Таким образом, разработан и внедрен алгоритм оказания медицинской помощи пациентам групп риска ЗНК, который способствует повышению качества и доступности медицинской помощи населению, раннему выявлению больных, уменьшению нагрузки непрофильных больных на онкологическую службу.

В ходе работы был организован специализированный дерматоонкологический кабинет в ГБУЗ СО СОКВД, с помощью инновационной модели осмотрено 1 008 человек, маршрутизированы с предварительными диагнозами ЗНК с помощью региональной системы «ОНКОР» 43 человека.

Регулярно проводятся телемедицинские консультации для врачей-дерматовенерологов, врачей-косметологов, проведено за период с марта по декабрь 2018 года 189 консультаций, установлено 5 диагнозов МК, 18 БКРК.

На кафедре кожных и венерических болезней (с 2018 г. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности) на цикле ПК «Дерматоонкология. Основы дерматоскопии» (36 часов), в том числе в системе НМО прошли обучение 47 врачей-дерматовенерологов, 15 врачей-косметологов, два врача-онколога, врач-терапевт, семейный врач.

Проведены мероприятия по профилактике ЗНК среди населения: опубликована статья о мифах загара на региональном интернет-портале. Выступление на радио «Серебряный дождь» (два эфира). Участие в телепередаче «Рецепт» на телеканале ОТВ. Выступление и победа на международном проекте популяризации науки «Science Slam Екатеринбург», также проведение просветительских лекций на «Science Slam Kids», «Разберем на атомы» и «Science

Bar Hopping», фестивале технологических идей Rukami. Результаты проведения данных профилактических мероприятий требуют дальнейших исследований для оценки их эффективности.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В большинстве нормативных документов в области медицины регламентирован приоритет профилактических мероприятий в сфере охраны здоровья, в первую очередь профилактики и раннего выявления социально значимых заболеваний, к которым относятся злокачественные новообразования (ЗН) (ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204, национального проекта «Здравоохранение», федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»).

Меры по раннему выявлению ЗН, снижению смертности населения реализованы в проведении диспансеризации взрослого населения и других видах медицинских профилактических осмотров. Также профилактические осмотры регламентируют выявление групп риска с последующей диспансеризацией у профильных специалистов (приказ Минздрава России от 26.10.2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»).

Диагностика, профилактика и диспансеризация больных с предопухолевыми заболеваниями кожи должна проводиться врачами-дерматовенерологами. При предварительном диагнозе ЗНК пациент направляется в медицинскую организацию к врачу-онкологу для уточнения диагноза и дальнейшего лечения.

Злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест в структуре общей онкологической заболеваемости в России [48]. По данным «Фонда борьбы с раком кожи» («SkinCancerFoundation») в США каждый год заболеваемость ЗНК превышает суммарный показатель злокачественных опухолей молочной железы, простаты, легкого, толстого кишечника [103].

Среди ЗНК наиболее часто встречается БКРК [44, 58, 109]. Особую роль среди всех ЗНК занимает МК, несмотря на низкие показатели распространенности, обуславливает 80,0 % летальности от ЗНК [58, 116, 163]. Тонкие, ранние формы МК не всегда имеют характерную клиническую картину,

также, как и редкие формы, поэтому необходимо наблюдение пациентов из групп риска [48, 53].

Заболеваемость ЗНК зависит от географического положения региона, а именно природных условий, экологического фона, а также расовых, национальных особенностей поведения населения, условий труда и быта [29; 179]. Ультрафиолет является основным фактором окружающей среды, который способствует развитию ЗНК. Исследования показали, что у лиц с определенными факторами риска чаще других развивается МК, так и РК. Тем не менее, у части лиц, ЗНК, развивается без факторов риска [58; 179]

Многие зарубежные авторы утверждают, что массовый скрининг для выявления ЗНК неэффективный, необходимо динамическое наблюдение лиц групп риска [65, 143, 169, 179].

Существуют клинические протоколы в разных странах по диагностике и лечению МК и рекомендации по тактике ведения лиц с высоким риском развития МК [42].

В Российской Федерации не представлены рекомендации по ведению пациентов из групп риска по возникновению ЗНК, также не разработаны критерии для врачей-дерматовенерологов по выявлению лиц из групп риска по возникновению ЗНК.

Целью исследования стала разработка научно-обоснованных рекомендаций по диспансеризации пациентов групп риска по возникновению ЗНК на основании результатов комплексного исследования эпидемиологических, клинических, инструментальных показателей и разработки инновационной автоматизированной диагностической программы. Задачи исследования включали оценку эффективности современных методов профилактических программ по выявлению лиц групп риска по возникновению ЗНК; определение региональных особенностей клинических признаков ЗНК и факторов риска их возникновения; разработку диагностической программы, позволяющей выявлять пациентов групп риска по возникновению ЗНК, объективизировать признаки неоплазий кожи с использованием автоматизированной программы с применением нейронных сетей

«SkinCancerStop».

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе определялась динамика, тенденции заболеваемости, смертности, половозрастные особенности. В связи с постарением населения увеличивается число больных старшей возрастной категории со злокачественными новообразованиями и, следовательно, была проведена оценка эффективности современных методов профилактических программ по выявлению лиц групп риска по возникновению ЗНК.

Установлен рост заболеваемости в Свердловской области за 15-летний период, как МК в 1,5 раза – с 5,6 в 2003 г. до 8,2 – в 2017 г. на 100 тыс. населения, так и РК в 1,9 раз с 28,1 в 2003 г. до 47,7 – в 2017 г. (на 100 тыс. населения), что соответствует российским и мировым тенденциям [48, 94, 110].

Заболеваемость ЗНК во всем мире с каждым годом увеличивается. В период с 2009 по 2019 гг. число новых случаев МК в США, диагностируемых ежегодно, увеличилось на 54,0 % (SCF, Skin Cancer Foundation, 2019). Высокие показатели заболеваемости МК регистрируются в Австралии, наблюдается увеличение значений в два раза за последние 20 лет. Кроме того, авторы отмечают, что у лиц в возрасте от 15 до 44 лет МК является наиболее распространенной злокачественной неоплазией и одной из основных причин смерти из всей регистрируемой онкопатологии [74, 182].

Увеличение уровня заболеваемости ЗНК определяется общим неблагоприятным фоном, действующим на человека. Показатели заболеваемости как МК, так и РК на 100 тыс. населения в течение анализируемого периода, возрастали на 2,8 % ежегодно. Заболеваемость МК в Свердловской области в 2017 г. превышала показатели по РФ на 7,3 %, несмотря на то, что регион относится к территориям с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции. Возможно, это обусловлено большим количеством промышленных предприятий на территории области, высоким развитием социально-экономических показателей (Свердловская область входит в первую десятку регионов Российской Федерации), что требует дальнейшего изучения.

Т. П. Писклакова и др. (2015 г.) описывают заболеваемость БКРК в промышленном регионе – Челябинской области, показатели относительно роста заболеваемости, аналогичны данным, полученным в нашем исследовании. По данным автора, высокая заболеваемость зарегистрирована в Копейском ГО – в территории с преобладанием угледобывающей отрасли хозяйства.

Также, А. Ю. Марочко и др. (2011 г.) в ходе исследования в Алтайском крае указывают, что на территориях с превышением предельно допустимых норм загрязнения атмосферного воздуха, как у мужчин, так и у женщин, отмечаются более высокие уровни заболеваемости и повышенный риск возникновения МК. Однако в отличие от Свердловской области, Алтайский край относится к территории с высокими показателями среднегодовой солнечной инсоляции.

Выявлен высокий удельный вес пожилых лиц (старше 60 лет) среди больных МК (49,0 %), РК (78,5 %) (медиана за 15 летний период). Отмечается рост удельного веса МК лиц старше 60 лет на 18,5 % с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г. В структуре заболеваемости в РФ лиц пожилого возраста (60 лет и старше) превалируют ЗНК [48]. Анализ базы данных Национального института рака США (Surveillance, Epidemiology and End Results program, 2006–2010 гг.) показывает, что средний возраст пациентов на момент постановки диагноза МК составляет 61 год.

Рост заболеваемости МК в США зарегистрирован у мужчин старше 50 лет. Также заболеваемость среди мужчин выше в 2 раза в возрасте 50–59 лет, в четыре раза в возрасте 60–69 лет и в семь раз в возрасте старше 80 лет [154].

Высокая доля пациентов старшей возрастной группы свидетельствует о накопленном действии канцерогенных факторов в течение жизни, включающем и ультрафиолетовое облучение, и промышленные факторы.

Каждый третий больной МК был выявлен на поздних стадиях (30,8 %), несмотря на преимущественную локализацию элементов при РК на открытых участках тела, у 4,2 % лиц опухоль выявляется на поздних стадиях. ЗНК являются опухолями визуальной локализации и диагностика активно выявленных случаев должна быть выше, удельный вес активно выявленных больных МК за 15-летний период Me = 23,2 % и РК Me = 27,4 %.

По данным аналитического отчета ГАУЗ СО «Свердловский областной центр медицинской профилактики» «Основные итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Свердловской области в 2017 году» выявлен лишь один пациент с МК, причем заболевание диагностировано на IV стадии. Однако, при анализе данных ТФОМС, позднее у 502 (22,4 %) пациентов, прошедших диспансеризацию, обнаружены ЗНК: у 69 установлена МК, у 422 – РК, у 11 лиц другие злокачественные новообразования кожи. Каждый второй пациент с МК, прошедший диспансеризацию, регистрировался на II-III-IV стадии. Учитывая тот факт, что на поздних стадиях МК характеризуется типичной клинической картиной, отсутствие зарегистрированных случаев при диспансеризации может свидетельствовать о низкой эффективности ее проведения, низком уровне знаний врачей о проявлениях ЗНК, нарушении методологии ее проведения.

При анализе данных акции «День диагностики меланомы» отмечается увеличение числа лиц, обратившихся для осмотра, однако удельный вес пациентов с подозрением на ЗНК, от числа осмотренных, составляет лишь 1,4 %. Данное мероприятие является больше методом первичной профилактики, привлечение внимания к теме регулярного осмотра специалистом, вреде избыточного действия ультрафиолетового облучения.

Анализ данных, полученных в ходе проведения городской акции «Субботники против рака» выявил, что число пациентов с подозрением на ЗНК ежегодно увеличивается, при этом число подтвержденных диагнозов сохраняется на низком уровне, не превышает 10,0 %.

При проведении профилактического осмотра населения врачами ГБУЗ СО СОКВД из 761 осмотренных лиц, направлены на консультацию к онкологу с подозрением на ЗНК три человека (0,5 %), у двух пациентов (0,3 %) из них установлен БКРК, у одного (0,2 %) – МК.

По данным исследования в Амурской области в 2014 г. произошло увеличение числа активно выявленных больных МК (2013 г. – 15,0 %; 2014 г. – 37,0 %) при снижении аналогичных показателей по РК (2013 г. – 42,2 %; 2014 г. –

31,5 %) [7].

Интенсивный показатель заболеваемости МК выше среди лиц старше 60 лет: в 2016 г. у женщин – в 2,7 раза, у мужчин – в 3,1 раза; в 2017 г. – у женщин – в 3,1 раза, у мужчин – в 6,3 раза. Также важно отметить, что ИП заболеваемости МК III-IV стадии у лиц старше 60 лет превышает аналогичный показатель у лиц более молодого возраста: в 2016 г. – у мужчин – в 8,1 раза, у женщин – в 3,0 раза; в 2017 г. – у мужчин – в 6,4 раза, у женщин – в 6,8 раза.

Сохраняется высокий показатель смертности от МК с незначительным приростом показателя на 14,3 % (от 2,4 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 2,8 в 2017 г.), в отличие от динамики показателя смертности от РК, который за исследуемый период в Свердловской области имеет тенденцию к снижению с 1,7 в 2003 г. до 0,6 в 2017 г. на 100 тыс. населения. В США ситуация отличается, с 2007 по 2016 гг. уровень смертности от МК снижается примерно на 2,0 % в год среди пациентов 50 лет и старше, и примерно на 4,0 % в год среди пациентов моложе 50 лет (Cancer Facts and Figures 2019. American Cancer Society).

При анализе данных заболеваемости по управленческим округам области выявлено, что заболеваемость ЗНК в г. Екатеринбурге, Горнозаводском управленческом округе и Южном округе выше, чем в России, что с учетом низкого уровня среднегодовой суммарной инсоляции может свидетельствовать о влиянии промышленных канцерогенных факторов. В литературе представлены данные о взаимном действии УФ-излучения и загрязнениях атмосферного воздуха [25, 68, 129]. Свердловская область относится к числу десяти крупнейших промышленных регионов, на долю которых приходится 50,0 % всего промышленного производства РФ. По данным социально-гигиенического мониторинга на территории Свердловской области сосредоточено 2 311 промышленных объектов, из которых 435 отнесены к канцерогеноопасным [46]. По данным различных исследований, наибольший риск развития ЗНК регистрируется у жителей городов. В исследовании M. Radespiel-Tröger (2018), проведенного в Баварии за период с 2003 по 2012 гг., отмечается, что более высокий уровень заболеваемости ЗНК наблюдается среди жителей крупных

городов, по сравнению с сельским населением. Ю. Г. Азанбаева (2017) указывает, что в республике Башкортостан каждый второй случай злокачественных новообразований обусловлен загрязнением окружающей среды канцерогенами промышленного происхождения.

Большинство мероприятий, нацеленных на выявление ЗНК, повышают онконастороженность врачей различных специальностей, а также населения.

На втором этапе проведено кросс-секционное исследование для определения выявления признаков, характерных для лиц групп риска по возникновению ЗНК в крупном индустриальном регионе с низким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции. Установлено, что наиболее частой клинической формой МК является поверхностно-распространяющаяся (77,5 %), что соответствует данным авторов. Поверхностно-распространяющаяся МК составляет по данным разных исследователей от 58,0 % до 70,0 % от всех случаев [72, 88, 126, 157].

У мужчин МК локализовалась преимущественно на туловище (56,9 %), а именно, на верхней трети спины (52,4 %), у женщин в 68,2 % случаев МК обнаружена на конечностях, преимущественно – на нижних, в 55,0 % на голени. По данным зарубежных авторов, среди лиц европеоидной расы МК чаще встречается на спине и плечах у мужчин и нижних конечностях у женщин. Однако, у популяции в низкоширотных регионах, таких, как Австралия, у обоих полов чаще всего МК диагностируется на голове и шее. Преимущественная локализация МК – это плечи, область спины у мужчин, редко опухоль обнаруживается на ягодицах, у женщин в области волосистой части головы [72, 179]. Т. Fitzpatrick в 1997 г. описывал типичную локализацию МК на верхней части спины у мужчин, на голени – у женщин. Чаще МК встречается у женщин [54, 72, 126].

Данные по особенностям локализации МК согласуются с частью результатов исследований (таблица 26). Авторы также отмечают, что в большинстве случаев МК локализуется на туловище и конечностях.

Таблица 26 – Структура локализации меланомы кожи по данным литературы

Авторы	Год/ страна	Число обосно- ванных	Пол (%)		Локализация	% локализация	
			М	Ж		М	Ж
Кузнецов И. Д.	2010/ Россия	399	35,1	64,9			
					Нижние конечности	31,7	
					Спина	24,4	
					Верхние конечности	15,0	
Марочко А. Ю.	2011/ Россия	461	36,0	64,0			
					Нижние конечности	26,0	
					Туловище	46,8	
					Верхние конечности	9,5	
					Голова и шея	10,6	
Watts C. G., Madronio C. et al.	2017/ Австралия	2727	62,0	38,0			
					Голова и шея	13,6	
					Туловище	34,1	
					Верхние конечности	25,4	
					Нижние конечности	18,3	
					Без первичной локализации	2,2	
Warren M., McMeniman E. et al.	2015/ Австралия	137	45,9	54,1			
					Голова и шея	21,0	
					Грудь	8,5	
					Брюшная стенка	3,5	
					Верхняя часть спины /нижняя часть спины	21,0/4,5	
					Верхние конечности	23,0	
					Бедро	5,0	
					Голень	13,5	

Продолжение таблицы 26

Авторы	Год/ страна	Число обосно- ванных	Пол (%)		Локализация	% локализация	
			М	Ж		М	Ж
Beesley V. L., Smithers B. M. et al.	2017/ Австралия	368	55,0	45,0			
					Голова и шея	18,9	
					Туловище	36,4	
					Верхние конечности	20,0	
					Нижние конечности	24,7	
Claeson M, Gillste M. et al.	2017/ Швейцария	11700	49,7	50,3			
					Голова и шея	12,5	
					Туловище	46,7	
					Верхние конечности	16,5	
					Нижние конечности	22,3	
					Кисть и стопа	1,4	
					Без первичной локализации	0,7	
Jia Yu, Xue Luo et al.	2016/ Китай	82	50,0	50,0			
					Голова и шея	4,9	
					Туловище	4,9	
					Верхние конечности	11,0	
					Нижние конечности	79,3	
					Без первичной локализации	4,8	
Mengze Hao, Gang Zhao et al.	2016/ Китай	331	55,4	44,6			
					Голова и шея	12,7	
					Туловище	23,9	
					Ладони и подошвы	4,8	
					Верхние конечности	10,6	
					Нижние конечности	4,2	

Окончание таблицы 26

Авторы	Год/ страна	Число обосно- ванных	Пол (%)		Локализация	% локализация	
			М	Ж		М	Ж
Yi-Shuan Sheen, Yi-Hua Liao et al.	2017/ Китай	103	51,5	48,5			
					Туловище	10,7	
					Голова и шея	1,9	
					Конечности	11,7	
					Акральные участки	70,9	
					Без первичной локализации	4,8	
Maiko Wada, Takamichi Ito et al.	2017/ Япония	252	42,1	57,9			
					Кисть	13,5	
					Стопа	34,5	
					Конечности	21,4	
					Туловище	13,5	
					Голова и шея	17,1	

Установлено, что у 108 (29,3 %) больных опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела. У 214 (57,9 %) пациентов МК возникла на неизменной коже с типичной локализацией в 76,4 % случаев. В 96,8 % случаев диаметр меланомы был более 6 мм, в 89,7 % опухоль была полихромной, с неправильными очертаниями (88,4 %).

Важно отметить, что очаги БКРК в 75,1 % случаев локализовались на голове и шее и имели типичные клинические проявления.

Исследователи отмечают, что для своевременной диагностики МК необходимо динамическое наблюдение лиц групп риска [125, 127, 143, 152, 156, 174, 179].

По данным анкетирования пациентов с подтвержденным диагнозом меланомы 174 (47,2 %) из них относятся к группе повышенного риска по данным алгоритма Quereux et al. (2011), 114 человек (30,9 %) – по тесту MacKie et al. (1989), 158 лиц (42,8 %) относятся к группе высокого риска согласно модели

J. R. Davies et al. (2015). Важно, отметить, что у 46,6 % пациентов с МК не было выявлено признаков групп риска развития МК.

Необходимо отметить, что при дополнительном опросе было выявлено, что 89 пациентов (24,1 %) с подтверждённым диагнозом МК два и более раза в год выезжали в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции, что обуславливает необходимость включения в алгоритм обследования групп риска по возникновению ЗНК.

Согласно анализу пациентов по различным алгоритмам оценки риска развития МК, не более 50,0 % относятся к группе риска. Наиболее приближенным к нашему региону является опросник Quereux et al. (2011).

Ученые из Северной Каролины провели анализ программ скрининга ЗНК и описывают необходимость наблюдения и выявления лиц из групп риска по возникновению ЗНК [154].

На третьем этапе исследования разработано Web-приложение для определения группы риска по возникновению ЗНК, включающее автоматизированную программу с применением нейронных сетей «SkinCancerStop», позволяющее объективизировать признаки неоплазий кожи.

Ранняя диагностика МК увеличивает выживаемость пациентов. Самым распространенным методом для дифференциальной диагностики является дерматоскопия – неинвазивная техника визуализации новообразований кожи, однако данная методика требует обучения, и эффективность ее зависит от клинического опыта врача [113].

Российские и зарубежные исследователи разрабатывают программы на основе автоматического анализа изображений новообразований кожи для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных неоплазий. Данные программы основаны на работе обученных нейронных сетей – искусственный разум, один из перспективных методов в медицине.

В ходе исследования нами была разработана программа на основе сверточной нейронной сети с точностью диагностики 96,0 %. Точность была

проверена с помощью анализа изображений контрольных снимков. Чувствительность 85,0 %, специфичность 95,6 %. Принцип работы Web-приложения следующий: врач заполняет тест-опросник, фотографирует новообразование, загружает фото в приложение для автоматической обработки, в результате формируется отчет о группе риска пациента, рекомендации по дальнейшей маршрутизации и диспансерному наблюдению.

Получено два свидетельства на регистрацию программы для ЭВМ, составной части комплекса «Программа для дифференциальной диагностики пигментах доброкачественных и злокачественных новообразований кожи» (№ 2018614153 от 02.04.2018); «Программный комплекс для ранней диагностики меланомы для медицинских работников «SkinCancerStop» (№ 2019611425 от 25.01.2019).

Ученые из Кореи разработали программу для автоматической диагностики акральной МК с помощью сверточной нейронной сети, точность которой составила 83,51 %.

Ученые из Индии разработали программы с точностью от 82,0 % до 98,0 % [62, 66, 141].

В отличие от прототипов, разработанная программа включает не только автоматический анализ дерматоскопических изображений, но и позволяет определить группу риска по возникновению ЗНК.

На четвертом этапе исследования был разработан алгоритм ведения пациентов из групп риска по возникновению ЗНК с применением современных информационных технологий – программного комплекса, основанного на сверточных нейронных сетях, позволяющего выявлять лиц групп риска по возникновению ЗНК на основании анализа индивидуальных клинико-anamnestических признаков, а также автоматического имидж-анализа дерматоскопических изображений новообразований кожи. Внедрение алгоритма оказания медицинской помощи пациентам групп риска по возникновению ЗНК в Свердловской области способствует повышению качества и доступности медицинской помощи населению, раннему выявлению больных, уменьшению

нагрузки непрофильных больных на онкологическую службу.

Маршрутизация пациентов с подозрением на ЗН регламентирована нормативной базой, выявление пациентов начинается с ФАПов, однако в большинстве регионов отмечается нехватка специалистов, в том числе, врачей-онкологов. Разработанный нами алгоритм ранней диагностики с применением информационных технологий, поможет сократить диагностические период у пациентов с ЗНК.

При проведении одномоментного исследования за период с 01.03.2018 по 01.11.2018 было осмотрено 1 008 пациентов в ГБУЗ СО СОКВД, направленных врачами-дерматовенерологами, врачами-онкологами, врачами-терапевтами из поликлиник г. Екатеринбурга, областных учреждений для диагностики ЗНК. При заполнении тест-опросника с использованием Web-приложения «SkinCancerStop» 383 человека (38,0 %) были отнесены к группе риска по развитию ЗНК. С подозрением на МК, установленную с помощью инновационной модели, были направлены для уточнения диагноза к врачам-онкологам 20 пациентов, у 17 лиц подтвержден диагноз МК (85,0 %).

Также в результате проведенного исследования получены данные, требующие дальнейшего изучения, в том числе, определение влияния промышленных факторов окружающей среды на заболеваемость ЗНК, оценка эффективности внедрения программы, основанной на сверточных нейронных сетях, как инструмент скрининга в работу смежных специалистов, внедрение профилактических мероприятий и их оценка, оценка результатов профилактических осмотров после обучения специалистов.

ВЫВОДЫ

1. При анализе многолетней динамики впервые выявленной заболеваемости меланомой и раком кожи в Свердловской области установлен рост показателей в 1,5 раза и в 1,9 раза соответственно в 2017 г. по отношению к 2003 г. Установлено, что медиана заболеваемости меланомой (6,4) в Свердловской области, превышает среднероссийское значение (5,9) на 8,4 % ($P = 95,0 \%$, $t = 7,2$). Установлен рост показателя заболеваемости на 100 тыс. населения меланомой у лиц старше 60 лет, с впервые выявленным диагнозом на поздних стадиях, на 18,5 % за пятнадцатилетний период с 45,2 % в 2003 г. до 55,5 % в 2017 г.

2. Современные методы профилактики по выявлению лиц из групп риска по возникновению злокачественных новообразований кожи нуждаются в совершенствовании, о чем свидетельствуют как низкий удельный вес активно выявленных больных меланомой (за 15-летний период $Me = 23,2 \%$, МКИ 17,7–26,8) и раком кожи ($Me = 27,4 \%$, МКИ 22,3–31,4), так и низкая доля выявленных больных злокачественными новообразованиями кожи при диспансеризации взрослого населения, которая в 2017 г. составила менее 0,1 %.

3. При клиническом обследовании 369 больных меланомой и 1 231 больных базальноклеточным раком кожи установлено, что у 108 (29,3 %) лиц с меланомой опухоль локализовалась в труднодоступных для самостоятельного осмотра участках тела, у 214 (57,9 %) пациентов появилась на неизменной коже, лишь в 10,0 % случаев на ранних стадиях меланомы отмечались субъективные ощущения; у 191 (15,5 %) пациента с базальноклеточным раком кожи элементы локализовались на коже труднодоступных участках, в 93,5 % случаев очаги базальноклеточным раком кожи характеризовались типичной клинической картиной, что необходимо учитывать при разработке профилактических мероприятий для повышения онконастороженности у специалистов.

4. Установлено, что 89 пациентов с меланомой (24,1 %) два и более раза в год выезжали на отдых в страны с высоким уровнем среднегодовой суммарной инсоляции ($OR = 2,4$, ДИ CI 1,6: 3,6). Выявлено, что признаки, определяющие группу риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, наблюдались у 160 (43,4 %) больных меланомой, а именно, в соответствии с опросником Quereux et al. (2011) – у 51,8 % лиц, в соответствии с тестом Davies et al. (2015) – у 47,2 % лиц, в соответствии с опросником Mac Kie et al. (1989) – у 30,9 % пациентов, что обуславливает необходимость как диспансерного наблюдения лиц из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи дерматовенерологом, так и междисциплинарного взаимодействия специалистов.

5. Разработано Web-приложение для ранней диагностики злокачественных новообразований кожи, включающее тест-опросник и автоматический имидж-анализ изображений контрольных снимков. Установлено, что точность имидж-анализа составляет 96,0 %, специфичность – 95,6 %, чувствительность – 85,0 %.

6. При внедрении алгоритма оказания медицинской помощи пациентам из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, основанном на междисциплинарной преемственности врачей-дерматовенерологов и врачей-онкологов, использовании современных компьютерных технологий повышается точность диагностики злокачественных новообразований кожи на 32,0 % ($p < 0,05$). За девятимесячный период выявлено 396 лиц (36,8 %) из группы риска по возникновению злокачественных новообразований кожи, неоплазии установлены у 73 (6,8 %) пациентов, из них 65 (89,0 %) пациентов – на ранних стадиях, из них – меланома подтверждена у 17 пациентов (1,6 % от числа осмотренных), базальноклеточный рак кожи – у 56 лиц (5,2 % от числа осмотренных).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования методов ранней диагностики злокачественных новообразований кожи, врачам-дерматовенерологам рекомендовано внедрение методики на основе аналитического скрининга фото-имиджей новообразований кожи пациентов, определения лиц из группы риска и тактики динамического наблюдения в виде Web-приложения «SkinCancerStop».

2. С целью повышения качества и доступности медицинской помощи населению, раннему выявлению больных злокачественными новообразованиями кожи, уменьшению нагрузки непрофильных больных на онкологическую службу, рекомендовано использовать алгоритм оказания медицинской помощи пациентам из группы риска злокачественными новообразованиями кожи с применением современных информационных технологий – программного комплекса «SkinCancerStop».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛМ	акрально-лентигиозная меланома
БКРК	базальноклеточный рак кожи
ЗН	злокачественные новообразования
ЗНК	злокачественные новообразования кожи
ИнФО	институт фундаментального образования
ИП	интенсивный показатель
МК	меланома кожи
МО	медицинские организации
НМО	непрерывное медицинское образование
ОНКОР	региональный онкологический программный комплекс
ПКРК	плоскоклеточный рак кожи
РК	рак кожи
РФ	Российская Федерация
СО	Свердловская область
ТФОМС	территориальный фонд обязательного медицинского страхования
УрФУ	Уральский Федеральный университет им. Б. Н. Ельцина
УФ	ультрафиолет
ФАП	фельдшерско-акушерский пункт
ФЗ	Федеральный закон
ЭВМ	электронно-вычислительная машина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбанова, В. И. Плоскоклеточный рак кожи при пигментной ксеродерме / В. И. Альбанова – Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 6–12.
2. Базальноклеточный рак кожи: эпидемиология, этиология, патогенез, клиническая картина / В. Н. Волгин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 2. – С. 6–14.
3. Вавринчук, А. С. Рак кожи: факторы риска, эпидемиология в России и в мире / А. С. Вавринчук, А. Ю. Марочко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 89.
4. Волгарева, Г. М. Пигментные новообразования кожи у детей и подростков: в поисках диагностических маркеров меланомы кожи / Г. М. Волгарева, А. В. Лебедева, В. Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 16–23.
5. Гельфонд, М. Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов / М. Л. Гельфонд // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13. – № 2. – С. 69–79.
6. Гетьман, А. Д. Дерматоскопия новообразований кожи : учебное издание для ординаторов, интернов и врачей, проходящих повышение квалификации по специальностям «Онкология», «Дерматовенерология» и «Косметология» / А. Д. Гетьман. – Екатеринбург : Уральский Рабочий, 2015. – 160 с.
7. Гордиенко, В. П. Рак и меланома кожи в Амурском регионе дальневосточного федерального округа / В. П. Гордиенко, Н. А. Товбик, Е. В. Клименко // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 14–20.
8. Демидов, Л. В. Акральная меланома кожи. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, прогноз / Л. В. Демидов, Т. К. Харатишвили, Ф. К. Периханян // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 2. – Т. 14. – С. 72–75.

9. Демидов, Л. В. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины / Л. В. Демидов, И. А. Утяшев, Г. Ю. Харкевич // *Consilium Medicum: прил. к журн.: Дерматология*. – 2013. – № 2 – 3. – С. 42–47.
10. Довгалюк, А. З. Злокачественные новообразования кожи (клиника, диагностика, лечение и вопросы медико-социальной экспертизы): пособие для врачей. – Санкт-Петербург: СпецЛит., 2017. – 271 с.
11. Дубенский, В. В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога // под ред. В. В. Дубенского, Р. В. Редько, А. А. Гармонова. – Тверь : ООО Изд-во «Триада», 2002. – 148 с.
12. Егорова, В. В. Тенденции и перспективы развития промышленности в экономике Свердловской области / В. В. Егорова, Ю. С. Сабанова // *Труды Уральского государственного экономического университета : сб. науч. ст. : в 2 т. Т. 1.* – Екатеринбург : УрГЭУ, 2016. – С. 54–60.
13. Инженерия знаний: создание решающего правила для дифференциальной диагностики меланомы / О. С. Мошинская, В. В. Киликовский, Л. В. Червонная [и др.] // *Врач и информационные технологии*. – 2007. – № 5. – С. 56–63.
14. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
15. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
16. Клинико-прогностическая значимость молекулярнобиологических маркеров супрессии опухолевого роста, пролиферации и их регуляторов при меланоме кожи / Т. Ф. Боровская, А. Ю. Марочко, Я. А. Машенкина [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2010. – № 1. – С. 119–122.
17. Козлов, С. В. Диагностика меланомы кожи с использованием

экспертной системы / С. В. Козлов, Е. Ю. Неретин // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 231.

18. Кузнецов, И. Д. Медико-социальные, эпидемиологические и клинические аспекты меланомы кожи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10, 14.01.12 / Кузнецов Игорь Дмитриевич ; Новосиб. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2010. – 22 с.

19. Ламоткин, И. А. Меланоцитарные и меланиновые поражения кожи : учебное пособие / И. А. Ламоткин. – М. : Изд-во «БИНОМ», 2014. – 248 с.

20. Лемехов, В. Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи / Лемехов В. Г. // Практическая онкология. – 2001. – № 4 (8). – С. 3–10.

21. Лях, Ю. Е. Нейронные сети в биостатистике: анализ данных в биомедицинских исследованиях / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, О. А. Панченко // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 161–165.

22. Малишевская, Н. П. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи / Н. П. Малишевская, А. В. Соколова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 46–53.

23. Марочко, А. Ю. Клинические факторы прогноза при меланоме кожи / А. Ю. Марочко, Т. Ф. Боровская, Ю. В. Соболева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 86–89.

24. Марочко, А. Ю. Меланома кожи конечностей / А. Ю. Марочко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 45–47.

25. Марочко, А. Ю. Содержание озона, антропогенное загрязнение атмосферы и риск возникновения меланомы кожи / А. Ю. Марочко, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 29–30.

26. Меланома кожи в Республике Беларусь: эпидемиология, диагностика и результаты лечения / А. Г. Жуковец, А. Е. Океанов, П. И. Моисеев [и др.] // Онкологический журнал. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 35–46.

27. Мень, Т. Х. Злокачественная меланома кожи у детей и подростков в России: популяционное эпидемиологическое исследование / Т. Х. Мень,

М. Б. Дорошенко, М. Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 2. – С. 55–60.

28. Мерцалова, И. Б. Эпидемиология меланомы кожи в России и зарубежных странах / И. Б. Мерцалова // Terra medica. – 2016. – № 4. – С. 43–45.

29. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / редакторы русского перевода С. А. Тюлядин, Н. И. Переводчикова, Д. А. Носов. – М. : Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.

30. Молочков, В. А. Меланоцитарные невусы и меланома кожи / под ред. В. А. Молочкова, Л. В. Демидова – М. : Литтерра, 2012. – 112 с.

31. Мухаматгалеева, Л. Х. О целесообразности определения сывороточного белка S-100В при меланоме кожи / Л. Х. Мухаматгалеева, З. А. Афанасьева, Г. А. Усманова // Научный медицинский вестник Югры. – 2014. – № 1-2 (5-6). – С. 135–137.

32. Неретин, Е. Ю. Возможности диагностики меланомы кожи с применением экспертной системы / Е. Ю. Неретин, В. В. Куколкина // Поволжский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 48–51.

33. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: Указ Президента РФ от 7.05.2018 г. № 204. – Российская газета. 09.05.2018 : № 75601.

34. Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология»: приказ Минздрава Свердловской области от 28.01.2016 г. № 91п. – Областная газета. 4.02.2016 : № 7166.

35. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федеральный закон от 29.11.2011 г. № 323–ФЗ. – Российская газета. 23.11.2011 : № 5639.

36. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»: приказом Минздрава России от 15.11.2012 г. № 915н (ред. от 05.02.2019 г. № 48н). – Российская газета. 27.02.2019 : № 53908.

37. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. №924 н. – Российская газета. 11.04.2013 : № 6054.

38. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению): приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1143н. – Российская газета. 24.06.2013 : № 6110.

39. Панкратов, В. Г. Дерматоскопия пигментных образований кожи – неинвазивный тест для дифференциальной диагностики меланомы кожи с другими пигментированными новообразованиями (Обзор литературы) / В. Г. Панкратов, А. А. Ревотюк // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 6–12.

40. Пискалова, Т. П. Клиническая характеристика и факторы риска развития базально-клеточного рака кожи у населения промышленного городского округа / Т. П. Пискалова, О. И. Екимова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 2. – С. 7–10.

41. Подногтевая меланома. Особенности клиники, диагностики и лечения / М. Ю. Мяснянкин, В. В. Анисимов, Г. И. Гафтон [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – № 3. – С. 474–479.

42. Практические клинические протоколы по выявлению, скринингу и последующему наблюдению за лицами с высоким риском развития первичной меланомы кожи: систематический обзор / К. Г. Ваттс [и др.] // Британский дерматологический журнал. – 2015. – Т. 172. – № 1. – С. 33–47.

43. Прохоров, Д. В. патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с невусами и меланомой кожи : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10, 14.01.12 / Прохоров Дмитрий Валерьевич ; ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. – Москва, 2016. – 238 с.

44. Рак кожи: современное состояние проблемы / Е. А. Шляхтунов, А. В. Гидранович, Н. Г. Луд [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. – № 3. –

С. 20–28.

45. Распространённость факторов риска развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи у мужского и женского населения Омской области / А. И. Блох, В. Л. Стасенко, Н. Г. Ширлина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 87.

46. Реализация системного подхода к оценке канцерогенной опасности на примере металлургии меди / Е. А. Кузьмина, Г. Я. Липатов, В. И. Адриановский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 10. – С. 13–17.

47. Снарская, Е. С. Беспигментная узловатая меланома кожи голени / Е. С. Снарская, К. М. Аветисян, В. В. Андрюхина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 2. – С. 4–7.

48. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.

49. Татузян, Е. Г. Меланома: важность ранней диагностики и своевременного лечения / Е. Г. Татузян, А. Н. Беловол, С. Г. Ткаченко // Дерматология та венерология. – 2015. – № 3. – С. 16–27.

50. Управление Роспотребнадзора по Свердловской области Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2017 году». – 2018. – 217 с.

51. Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки / Ю. Г. Азнабаева, В. О. Красовский, Э. В. Кириллова [и др.] // Материалы XIII международной науч.-практ. конф. н.-и. ц. «Академический» : Т. 1. – North Charleston, USA : изд-во CreateSpace, 2017. – С. 30–39.

52. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии / Г. В. Петрова [и др.] – М. : ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, 2014. – 40 с.

53. Червонная, Л. В. Пигментные опухоли кожи / Л. В. Червонная – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 224 с.

54. Чернявский, А. А. Меланома кожи : учебно-методическое пособие /

А. А. Чернявский, Д. А. Голубкин, М. В. Кочуева. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. – 60 с.

55. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России». – 2011. – 260 с.

56. A brief history of melanoma : From mummies to mutations / V. W. Rebecca, V. K. Sondak, S. M. Smalley // *Melanoma Res.* – 2012. – Vol. 22. – № 2. – P. 114–122.

57. A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy / M. N. Manahan, H. P. Soyer, L. J. Loescher [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2015. – Vol. 172. – № 4. – P. 1072–1080.

58. A Review article on melanoma / P. K. Das, N. Deshmukh, N. Badore [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2016. – Vol. 8. – № 2. – P. 112–117.

59. Accuracy of a smartphone application using fractal image analysis of pigmented moles compared to clinical diagnosis and histological result / T. Maier, D. Kulichova, K. Schotten [et al.] // *JEADV.* – 2015. – Vol. 29. – № 4. – P. 663–667.

60. Acral lentiginous melanoma versus other melanoma: A single-center analysis in Japan / M. Wada, T. Ito, G. Tsuji [et al.] // *The Journal of Dermatology.* – 2017. – Vol. 44. – № 8. – P. 932–938.

61. An Australian cohort of 210 patients with multiple invasive squamous cell carcinomas: risk factors and associated increased risk of melanoma and internal malignancies / P. Banan, S. K. Marvi, E. McMeniman [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology.* – 2016. – Vol. 57. – № 1. – P. 29–32.

62. Ananthi, B. Melanoma detection using RGB color model in medical imaging / B. Ananthi, S. Balamohan, M. Hemalatha. – *Middle-East Journal of Scientific Research.* – 2014. – Vol. 21. – № 11. – P. 1982–1987.

63. Antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma / K. A. Su, L. A. Habel, N. S. Achacoso [et al.] // *British journal of Dermatology.* – 2018.

– Vol. 179. – № 5. – P. 1088–1094.

64. Behavioral counseling for skin cancer prevention: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force / N. B. Henrikson [et al.]. – Agency for Healthcare Research and Quality. – 2018. – P. 129.

65. Berk-Krauss, J. Pregnancy and melanoma: recommendations for clinical scenarios / J. Berk-Krauss, T. N. Liebman, J. A. Stein // International Journal of Women's Dermatology. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 113–115.

66. Bhardwaj, A. An Image segmentation method for early detection and analysis of melanoma / A. Bhardwaj, J. S. Bhatia // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. – 2014. – Vol. 13. – № 10. – P. 18–22.

67. Can primary prevention or selective screening for melanoma be more precisely targeted through general practice? A prospective study to validate a self administered risk score / A. Jackson, C. Wilkinson, M. Ranger [et al.] // The BMJ. – 1998. – Vol. 316. – № 7124. – P. 34–38.

68. Cancer incidence in Priolo, Sicily: a spatial approach for estimation of industrial air pollution impact [Электронный ресурс] / L. Fazzo, M. Carere, F. Tisano [et al.] // Geospatial Health. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – Режим доступа : doi: 10.4081/gh.2016.320, свободный. (Дата обращения: 12.03.2019 г.)

69. Cancer incidence in urban, rural, and densely populated districts close to core cities in Bavaria, Germany / M. Radespiel-Tröger, K. Geiss, D. Twardella [et al.] // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2018. – Vol. 2. – P. 155–174.

70. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC) / L. Kachuri, M. A. Harris, J. S. MacLeod [et al.] // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17. – P. 343.

71. CDKN2A mutations could influence the dermoscopic pattern of presentation of multiple primary melanoma: a clinical dermoscopic genetic study / V. De Giorgi, I. Savarese, A. D'Errico [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – Vol. 29. – № 3. – P. 574–580.

72. Characteristics, rates, and trends of melanoma incidence among Hispanics in the USA / E. Garnett, J. Townsend, B. Steele [et al.] // *Cancer Causes & Control*. – 2016. – Vol. 27. – № 5. – P. 647–659.

73. Clinical Characteristics of Malignant Melanoma in Southwest China: A Single-Center Series of 82 Consecutive Cases and a Meta-Analysis of 958 Reported Cases [Электронный ресурс] / J. Yu, X. Luo, H. Huang [et al.] // *PLOS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 11. – Режим доступа : doi: 10.1371/journal.pone.0165591, свободный. (Дата обращения: 02.04.2019 г.)

74. Clinical Features Associated With Individuals at Higher Risk of Melanoma: A Population-Based Study / C. G. Watts, C. Madronio, R. L. Morton [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2017. – Vol. 153. – № 1. – P. 23–29.

75. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan [Электронный ресурс] / Y. S. Sheen, Y. H. Liao, M. H. Lin [et al.] // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177126>, свободный. (Дата обращения: 08.01.2019 г.)

76. Computer-aided decision support for melanoma detection applied on melanocytic and nonmelanocytic skin lesions: a comparison of two systems based on automatic analysis of dermoscopic images [Электронный ресурс] / K. Møllersen, H. Kirchesch, M. Zortea [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155/2015/579282>, свободный. (Дата обращения: 24.11.2018 г.)

77. Crombie, J. K. Racial differences in melanoma incidence / Crombie J. K. // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 40. – № 2. – P. 185–193.

78. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks / A. Esteva, B. Kuprel, R. A. Novoa [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 542. – № 7639. – P. 115–118.

79. Dermatoscopic findings of seborrheic keratosis in melanoma / M. L. Brandão, C. M. Oliveira Lima, H. H. Moura [et al.] // *Acta Dermatovenereologica Croatica*. – 2016. – Vol. 24. – № 2. – P. 144–147.

80. Dermoscopy of nodular melanoma: review of the literature and report of 3 cases / Z. Đorđević Brlek, R. Jurakić Tončić, J. Radoš [et al.] // *Acta Dermatovenerologica Croatica*. – 2016. – Vol. 24. – № 3. – P. 203–208.
81. Development and validation of a melanoma risk score based on pooled data from 16 case-control studies / J. R. Davies, Y. M. Chang, D. T. Bishop [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2015. – Vol. 24. – № 5. – P. 817–824.
82. Diagnosis of a minute melanoma assisted by automated multi-camera-array total body photography / C. Rosendahl, E. Drugge, E. R. Volpicelli [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 57. – № 3. – P. 242–243.
83. Differential proteomic analysis of actinic keratosis, Bowen's disease and cutaneous squamous cell carcinoma by label-free LC-MS/MS / A. Azimi, K. L. Kaufman, M. Ali [et al.] // *Journal Dermatological Science*, – 2018. – Vol. 91. – № 1. – P. 69–78.
84. Domínguez-Espinosa, A. E. Historia de la dermatoscopia / A. E. Domínguez-Espinosa // *Dermatología Revista mexicana*. – 2014. – Vol. 58. – P. 165–172.
85. Dynamic optical coherence tomography in dermatology / M. Ulrich, L. Themstrup, N. de Carvalho [et al.] // *Dermatology*. – 2016. – Vol. 232. – № 3. – P. 298–311.
86. Effect of a dermoscopy training course on the accuracy of primary care physicians in diagnosing pigmented lesions / L. J. Secker, P. A. Buis, W. Bergman [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 97. – № 2. – P. 263–265.
87. Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland / D. Vienneau, K. de Hoogh, D. Hauri [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 2017. – Vol. 125. – № 6. – P. 123–136.
88. Epidemiological and histopathological aspects of primary cutaneous melanoma in residents of Joinville, 2003–2014 / R. B. Steglich, K. M. P. A Coelho, S. Cardoso [et al.] // *Anais Brasileiros Dermatologia*. – 2018. – Vol. 93. – № 1. – P. 45–53.
89. Epidemiology of melanocytic naevi in children from lleida, catalonia,

spain: protective role of sunscreen in the development of acquired moles / S. Moreno, X. Soria, M. Martínez [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2016. – Vol. 96. – № 4. – P. 479–484.

90. Familial melanoma associated with li-fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy / P. Giavedoni [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 97. – P. 720–723.

91. Ferrisa, L. K. New diagnostic aides for melanoma / L. K. Ferrisa, R. J. Harrisb // *Dermatologic Clinics*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 535–545.

92. Funchain, P. Using genomic sequencing to improve management in melanoma / P. Funchain, A. A. Tarhini // *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. – 2018. – Vol. 32. – № 3. – P. 98–101.

93. Green, A. C. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies / A. C. Green, C. M. Olsen. – *Acta Dermato-Venereologica*. – 2015. – Vol. 95, № 8. – P. 923–927.

94. Guy, G. P. Jr. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections – United States, 1982-2030 / G. P. Jr. Guy, C. C. Thomas, T. Thompson // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2015. – Vol. 64. – № 21. – P. 591–596.

95. Handheld reflectance confocal microscopy: A useful tool to aid diagnosis of acral pigmented lesions / H. M. Cheng, S. T. Thng, W. P. Tan [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – № 8. – P. 980–981.

96. Hao, M. Clinical characteristics and prognostic indicators for metastatic melanoma: data from 446 patients in north China / M. Hao, G. Zhao, X. Du [et al.] // *Tumor Biology*. – 2016. – Vol. 37. – № 8. – P. 10339–10348.

97. Herschorn, A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice / A. Herschorn // *Canadian Family Physician*. – 2012. – Vol. 58. – № 7. – P. 740–745.

98. Higgins II, H. W. Point of care cutaneous imaging technology in melanoma screening and mole mapping [Электронный ресурс] / H. W. Higgins II, K. C. Lee, D. J. Leffell // *F1000Prime*. – 2014. – Vol. 6. – № 34. – Режим доступа : <http://f1000.com/prime/reports/m/6/34>, свободный. (Дата обращения: 16.04.2019 г.)

99. HPV-Induced field cancerisation: transformation of adult tissue stem cell

into cancer stem cell / C. Olivero, S. Lanfredini, C. Borgogna [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 26. – №. 9. – P. 546.

100. Human papillomavirus and posttransplantation cutaneous squamous cell carcinoma: A multicenter, prospective cohort study / J. N. Bouwes Bavinck, M. C. W. Feltkamp, A. C. Green [et al.] // *American journal of transplantation*. – 2018. – Vol. 18. № 5. – P. 1220–1230.

101. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma / S. A. Leachman, O. M. Lucero, J. E. Sampson [et al.] // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2017. – Vol. 36. – № 1 – P. 77–90.

102. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review / E. Perera, N. Gnaneswaran, C. Staines [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 56. – № 4. – P. 258–267.

103. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012 / H. W. Rogers, M. A. Weinstock, S. R. Feldman [et al.] // *JAMA Dermatol*. – 2015. – Vol. 151. – № 10. – P. 1081–1086.

104. Inverse Association between atopy and melanoma: a case-control study / V. Marasigan, M. A. Morren, J. Lambert [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 97. – № 1. – P. 54–57.

105. Kanthraj, G. R. Newer insights in teledermatology practice / G. R. Kanthraj // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2011. – Vol. 77. – № 3. – P. 276–287.

106. Knowledge based system for early melanoma diagnosis support [Электронный ресурс] / A. Sbonera, E. Blanziera, C. Ecchera [et al.] // *Proceedings from 6th IDAMAP workshop – Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology*. – 2011. – Режим доступа : <https://pdfs.semanticscholar.org/9e12/21c5904bbd310c932414de841d3b126e5579.pdf>, свободный. (Дата обращения: 26.12.2018 г.)

107. Kowal-Vern, A. Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis // A. Kowal-Vern, B. K. Criswell // *Burns*. – 2005. – Vol. 31. – № 4. – P. 403–413.

108. Lai, V. Epidemiology of skin cancer in the mature patient / V. Lai,

- W. Cranwell, R. Sinclair // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 167–176.
109. Leiter, U. Epidemiology of skin cancer / U. Leiter, T. Eigentler, C. Garbe // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 810. – № 120. – P. 40–43.
110. Lethal aplastic anemia caused by dual immune checkpoint blockade in metastatic melanoma / H. Helgadottir, L. Kis, P. Ljungman [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 1672–1673.
111. Lethal melanomas: a population-based registry study in western sweden from 1990 to 2014 / M. Claesson, M. Gillstedt, D. C. Whiteman [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 97. – № 10. – P. 1206–1211.
112. Levin, T. Uptake of genetic counseling, genetic testing and surveillance in hereditary malignant melanoma (CDKN2A) in Norway / T. Levin, L. Mæhle // *Familial Cancer*. – 2017. – Vol. 16. – № 2. – P. 257–265.
113. Li, Y. Skin lesion analysis towards melanoma detection using deep learning network [Электронный ресурс] / Y. Li, L. Shen // *Sensors*. – 2018. – Режим доступа : <https://www.mdpi.com/1424-8220/18/2/556>, свободный. (Дата обращения: 16.04.2019 г.)
114. Lim, D. Better, sooner, more convenient: a successful teledermoscopy service / D. Lim, A. M. Oakley, M. Rademaker // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 53. – № 1. – P. 22–25.
115. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs of the Identification of Carcinogenic Hazard to Humans [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> свободный. (Дата обращения: 02.04.2019 г.)
116. Long-term Survival of Patients with Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis / A. Vecchiato, E. Zonta, L. Campana [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – № 2. – P. 1–3.
117. Lynch, H. T. Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome: history, genetics, and heterogeneity / H. T. Lynch, T. G. Shaw // *Familial Cancer*. – 2016. – Vol. 15. – № 3. – P. 487–491.

118. MacKie, R. M. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma / R. M. MacKie, T. Freudenberger, T. C. Aitchison // *The Lancet*. – 1989. – Vol. 334. – № 8661. – P. 487–490.
119. Madan, V. Basal cell carcinoma / V. Madan. – Janeza Trdine, 2012. – P. 134.
120. Madooei, A. Incorporating colour information for computer-aided diagnosis of melanoma from dermoscopy images: a retrospective survey and critical analysis [Электронный ресурс] / A. Madooei, M. S. Drew // *International Journal of Biomedical Imaging*. – 2016. – № 10. – P. 1-18.
121. Malvehy, J. Dermoscopy, confocal microscopy and other non-invasive tools for the diagnosis of non-melanoma skin cancers and other skin conditions / J. Malvehy, G. Pellacani // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 8. – P. 124.
122. Mar, V. Predicting melanoma risk for the Australian population / V. Mar, R. Wolfe, J. W. Kelly // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 52. – № 2. – P. 109–116.
123. Matinfar, M. Incidence of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis / M. Matinfar, S. Shadidi, A. Feizi // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 23. – P. 14.
124. McCourt, C. Malignant melanoma: a pictorial review / C. McCourt, O. Dolan, G. Gormley. – *UMJ*. – 2014. – Vol. 83. – №2. – P. 103–110.
125. McMeniman, E. Risk factors in a cohort of patients with multiple primary melanoma / E. McMeniman, K. De'Ambrosis, B. De'Ambrosis // *Australian Journal of Dermatology*. – 2010. – Vol. 51. – № 4. – P. 254–257.
126. Melanoma – clinical, dermatoscopical, and histopathological morphological characteristics / M. Situm, M. Buljan, M. Kolić [et al.] // *Dermatovenerologica Croatica*. – 2014. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–12.
127. Melanoma incidence and patient compliance in a targeted melanoma screening intervention. One-year follow-up in a large French cohort of high-risk patients / C. Rat, G. Quereux, C. Grimault [et al.] // *European Journal of General Practice*. – 2015. – Vol. 21. – № 2. – P. 124–130.

128. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual / J. E. Gershenwald, R. A. Scolyer, K. R. Hess [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 472–492.

129. Melnik, B. C. MiR-21: an environmental driver of malignant melanoma? [Электронный ресурс] / B. C. Melnik // *Journal of Translational Medicine.* – 2015. – Vol. 13. – Режим доступа: doi: 10.1186/s12967-015-0570-5, свободный. (Дата обращения: 24.11.2018 г.)

130. Mobile teledermatology for skin tumour screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones / S. Kroemer, J. Frühauf, T. M. Campbell [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2011. – Vol. 164. – № 5. – P. 973–979.

131. Moreno-Ramírez, D. Teledermatology and mobile applications in the management of patients with skin lesions / D. Moreno-Ramírez, G. Argenziano // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2017. – Suppl. 218. – P. 31–35.

132. Multiple primary acral lentiginous melanoma on the feet developing in lesions of nagashima-type palmoplantar keratoderma / A. Adachi, M. Komine, T. Maekawa [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2017. – Vol. 97. – P. 756–758.

133. Naevoid malignant melanoma: a diagnosis of a naevus that you later regret / G. Theodosiou, I. Johansson, N. Hamnerius [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica.* – 2017. – Vol. 97. – P. 745–746.

134. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? / A. M. Witkowski, J. Łudzik, N. DeCarvalho [et al.] // *Skin Research and Technology.* – 2016. – Vol. 22. – № 2. – P. 230–237.

135. Non-Invasive gene expression testing to rule out melanoma / J. K. Rivers, M. R. Copley, R. Svoboda [et al.] // *Skin therapy letter.* – 2018. – Vol. 23. – № 5. – P. 1–4.

136. Occupational skin cancer : Prevention and recommendations for UV protection as part of the treatment approved by the public statutory employers' liability

insurance / M. Rocholl, M. Ludewig, C. Skudlik [et al.] // *Hautarzt*. – 2018. – Vol. 69. – № 6. – P. 462–470.

137. Pailoor, J. Cutaneous malignant melanoma: clinical and histopathological review of cases in a Malaysian tertiary referral centre / J. Pailoor, K. S. Mun, M. Leow // *Malaysian J Pathol*. – 2012. – Vol. 34. – № 2. – P. 97–101.

138. Personal attributions for melanoma risk in melanoma-affected patients and family members / J. Hay, M. DiBonaventura, R. Baser [et al.] // *Journal of Behavioral Medicine*. – 2011. – Vol. 34. – № 1. – P. 53–63.

139. Pigmented squamous cell carcinoma: case report and importance of differential diagnosis / P. M. Morais, A. P. M. Schettini, J. A. Rocha [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2018. – Vol. 93. – № 1. – P. 1.

140. Pinault, L. Sun exposure, sun protection and sunburn among Canadian adults / L. Pinault, V. Fioletov // *Health Reports*. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 12–19.

141. Premaladha, J. Novel Approaches for diagnosing melanoma skin lesions through supervised and deep learning algorithms / J. Premaladha, K. S. Ravichandran // *Journal of Medical Systems*. – 2016. – Vol. 40. – № 4. – P. 96.

142. Prevalence of MITF p.E318K in patients with melanoma independent of the presence of CDKN2A causative mutations / M. Potrony, J. A. Puig-Butille, P. Aguilera [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2016. – Vol. 152. – № 4. – P. 405–412.

143. Psychosocial consequences of skin cancer screening / P. M. Risica, N. H. Matthews, L. Dionne [et al.] // *Preventive Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 17. – № 10. – P. 310–316.

144. Qadir, M. I. Skin cancer: Etiology and management / M. I. Qadir // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 29. – № 3. – P. 999–1003.

145. Real-time mobile teledermoscopy for skin cancer screening targeting an agricultural population: An experiment on 289 patients in France / L. Hue, S. Makhloufi, P. Sall N'diaye [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 30, №1. – P. 20–24.

146. Relative importance of traditional risk factors for malignant melanoma in the Czech population / L. Rajská, D. Göpfertová, J. Hercogová [et al.] // *Central*

European Journal of Public Health. – 2016. – Vol. 24. – № 4. – P. 268–271.

147. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs / F. M. Garritsen, J. van der Schaft, J. M. van den Reek [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2017. – Vol. 97. – P. 724–730.

148. Risk prediction models for melanoma: a systematic review / J. A. Usher-Smith, J. Emery, A. P. Kassianos [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2014. – Vol. 23. – № 8. – P. 1450–1463.

149. Rowe, C. J. Clinical and biological determinants of melanoma progression: Should all be considered for clinical management? / C. J. Rowe, K. Khosrotehrani // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 57. – P. 175–181.

150. Sari, E. Non-metastatic non-melanoma skin cancers: our 3 years of clinical experiences / E. Sari // *WJPS*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 305–312.

151. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / K. J. Wernli, N. B. Henrikson, C. C. Morrison [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – Vol. 316. – № 4. – P. 436–447.

152. Screening for skin cancer: US preventive services task force recommendation statement / K. Bibbins-Domingo, D. C. Grossman, S. J. Curry [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316. – № 4. – P. 429–435.

153. Second primary melanoma: risk factors, histopathologic features, survival, and implications for follow-up / M. S. Jones, H. Torisu-Itakura, D. C. Flaherty [et al.] // *The American Surgeon*. – 2016. – Vol. 82. – № 10. – P. 1009–1013.

154. Shellenberger, R. Melanoma screening: A plan for improving early detection / R. Shellenberger, M. Nabhan, S. Kakaraparthi // *Annals of medicine*. 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 142–148.

155. Siegel, R. L. Cancer Statistics / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: Cancer Journal for Clinicians*. – 2017. – Vol. 67. – P. 7–30.

156. Sinclair, R. Skin Checks / R. Sinclair // *Australian Family Physician*. – 2012. – Vol. 41. – № 7. – P. 464–469.

157. Skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric

oncology / S. Garcovich, G. Colloca, P. Sollen [et al.] // *Aging and Disease* – 2017. – Vol. 8. – № 5. – P. 643–661.

158. Skin cancer prevention practices among malignant melanoma survivors: a systematic review / V. K. Nahar, M. Allison Ford, R. T. Brodell [et al.] // *Journal of Cancer research and clinical oncology*. – 2016. – Vol. 142. – № 6. – P. 1273–1283.

159. Skin protection behaviour and sex differences in melanoma location in patients with multiple primary melanomas / M. Warren, E. McMeniman, A. Adams [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 58. – № 1. – P. 25–29.

160. Smartphone teledermoscopy referrals: a novel process for improved triage of skin cancer patients / A. Börve, J. Dahlén Gyllencreutz, K. Terstappen [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2015. – Vol. 95. – № 2. – P. 186–190.

161. Teledermatology in the diagnosis of melanoma / M. Karavan, N. Compton, S. Knezevich [et al.] // *Journal of Telemedicine and Telecare*. – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 18–23.

162. Teledermoscopy in high-risk melanoma patients: a comparative study of face-to-face and teledermatology visits / E. Arzberger, C. Curiel-Lewandrowski, A. Blum [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2016. – Vol. 96. – № 6. – P. 779–783.

163. Telfer, N. R. Guidelines for the management of basal cell carcinoma / N. R. Telfer, G. B. Colver, C. A. Morton // *British Journal of Dermatology*. – 2008. – Vol. 159. – P. 35–48.

164. The economic burden of occupational non-melanoma skin cancer due to solar radiation / A. Mofidi, E. Tompa, J. Spencer [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. – 2018. – Vol. 15. – № 6. – P. 481–491.

165. The first skin cancer screening day at the Italian parliament: A Euromelanoma initiative / M. Suppa, L. Neri, L. Bianchi [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 54. – № 1. – P. 42–49.

166. The remote assessment of melanocytic skin lesions: a viable alternative to face-to-face consultation / Z. Boyce, S. Gilmore, C. Xu [et al.] // *Dermatology*. – 2011. – Vol. 223. – № 3. – P. 244–250.

167. The risk of melanoma associated with ambient summer ultraviolet radiation

/ L. Pinault, T. Bushnik, V. Fioletov [et al.] // Health Reports. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 3–11.

168. The role of spectrophotometry in the diagnosis of melanoma [Электронный ресурс] / P. A. Ascierto¹, M. Palla, F. Ayala [et al.] // BMC Dermatology. – 2010. – Vol. 10. – № 5. – Режим доступа : <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-10-5>, свободный. (Дата обращения: 14.09.2018 г.)

169. The state of melanoma: challenges and opportunities / G. Merlino, M. Herlyn, D. E. Fisher [et al.] // Pigment Cell Melanoma Research. – Vol. 29. – № 4. – P. 404–416.

170. The Victorian Melanoma Service: A 20-year review of an Australian multidisciplinary cancer service / R. E. Meani, Y. Pan, C. McLean [et al.] // Australasian Journal of Dermatology. – 2016. – Vol. 57, № 3. – P. 235–237.

171. Thomas, B. Fitzpatrick Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology / Fitzpatrick B. Thomas, Richard A. Johnson. – U. S. : New York : McGraw-Hill, Medical., 1997. – P. 140–152, 188–221.

172. Thomas, L. Dermoscopy, digital dermoscopy and other diagnostic tools in the early detection of melanoma and follow-up of high-risk skin cancer patients / L. Thomas, S. Puig // Acta Dermato-Venereologica. – 2017. – Suppl. 218. – P. 14–21.

173. Tkaczyk, E. Innovations and developments in dermatologic non-invasive optical imaging and potential clinical applications / E. Tkaczyk // Acta Dermato-Venereologica. – 2017. – Suppl. 218. – P. 5–13.

174. Validation of the Self-assessment of melanoma risk score for a melanoma-targeted screening / G. Quéreux, J. M. N'guyen, M. Cary [et al.] // European Journal of Cancer Prevention. – 2012. – Vol. 21. – № 6. – P. 588–595.

175. Van Der Rhee, J. I. Impact of dermoscopy on the management of high-risk patients from melanoma families: A Prospective Study / J. I. Van Der Rhee, W. Bergman, N. A. Kukutsch // Acta Dermato-Venereologica. – 2011. – Vol. 91. – № 4. – P. 428–431.

176. Variations in supportive care needs of patients after diagnosis of localised

cutaneous melanoma: a 2-year follow-up study / V. L. Beesley, B. M. Smithers, P. O'Rourke [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2017. – Vol. 25. – № 1. – P. 93–102.

177. Varughese, B. E. Genes and signaling pathways affecting the pathogenesis of melanoma / B. E. Varughese, R. S. Tarapore // *J Postdoctoral Research*. – 2013. – Vol. 1. – P. 51–67.

178. Wang, Y. Racial differences in six major subtypes of melanoma: descriptive epidemiology [Электронный ресурс] / Y. Wang, Y. Zhao, S. Ma // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – Режим доступа : doi: 10.1186/s12885-016-2747-6, свободный. (Дата обращения: 14.09.2018 г.)

179. Ward, W. H. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy / W. H. Ward, J. M. Farma // *Brisbane: Codon Publications*. – 2017. – 175 p.

180. Weyers, W. Screening for malignant melanoma-a critical assessment in historical perspective / W. Weyers // *Dermatology Practical & Conceptual*. – 2018. – Vol. 8. – № 2. – P. 89–103.

181. Which symptoms are linked to a delayed presentation among melanoma patients? A retrospective study / S. J. O'Shea, Z. Rogers, F. Warburton [et al.] // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 5.

182. Whiteman, D. C. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031 / D. C. Whiteman, A. C. Green, C. M. Olsen // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – Vol. 136. – № 6. – P. 1161–1171.

183. Wu, S. Cumulative ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women / S. Wu, J. Han, R. A. Vleugels // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 110. – № 7. – P. 1855–1861.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Схема-дизайн исследования.	С. 45
2.	Рисунок 2 – Динамика заболеваемости МК в Свердловской области и в РФ за период 2003–2017 гг..	С. 52
3.	Рисунок 3 – Динамика гендерного распределение пациентов с МК за период 2003–2017 гг..	С. 55
4.	Рисунок 4 – Динамика летальности больных МК в течение одного года после установления диагноза в Свердловской области.	С. 57
5.	Рисунок 5 – Динамика смертности от МК на 100 тыс. населения в Свердловской области.	С. 58
6.	Рисунок 6 – Заболеваемость раком кожи в Свердловской области и в РФ за период 2003–2017 гг. и тенденция динамики заболеваемости.	С. 59
7.	Рисунок 7 – Динамика распределения пациентов с РК по полу (%). .	С. 61
8.	Рисунок 8 – Очаг БКРК носа с деструкцией крыла носа.	С. 62
9.	Рисунок 9 – Динамика смертности пациентов РК на 100 тыс. населения в Свердловской области.	С. 63
10.	Рисунок 10 – Динамика летальности больных РК в течение одного года после установления диагноза в Свердловской области.	С. 63
11.	Рисунок 11 – Заболеваемость МК в округах на 100 тыс. населения. .	С. 65
12.	Рисунок 12 – Заболеваемость РК в округах на 100 тыс. населения. .	С. 66
13.	Рисунок 13 – Пациент Л., 70 лет, выявленный при прохождении диспансеризации.	С. 71
14.	Рисунок 14 – МК правой пяточной области.	С. 81
15.	Рисунок 15 – Интерфейс тестовой программы.	С. 88
16.	Рисунок 16 – Интерфейс тестовой программы.	С. 88
17.	Рисунок 17 – Пример результата интерфейса программы «SkinCancerStop».	С. 90
18.	Рисунок 18 – Пример результата интерфейса программы	

	«SkinCancerStop».	С. 90
19.	Рисунок 19 – Анализ трех новообразований кожи пациента.	С. 91
20.	Рисунок 20 – Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам групп риска по возникновению ЗНК в Свердловской области.	С. 95
21.	Таблица 1 – Признаки группы риска по возникновению меланомы разных стран Мира.	С. 38
22.	Таблица 2 – Структура мест работы лиц, прошедших целевой медицинский профилактический осмотр.	С. 46
23.	Таблица 3 – Динамика интенсивных показателей заболеваемости МК населения Свердловской области (на 100 тыс. населения).	С. 53
24.	Таблица 4 – Заболеваемость МК в Свердловской области по возрастным и гендерным группам (на 100 тыс. населения соотв. пола и возраста).	С. 53
25.	Таблица 5 – Динамика структуры больных МК по возрастным группам (2003–2017 гг.).	С. 54
26.	Таблица 6 – Интенсивные показатели заболеваемости ранних и поздних стадий МК в возрастных и гендерных группах в Свердловской области в 2016 г. (на 100 тыс. соотв. населения).	С. 56
27.	Таблица 7 – Интенсивные показатели заболеваемости ранних и поздних стадий МК в возрастных и гендерных группах в Свердловской области в 2017 г. (на 100 тыс. соотв. населения).	С. 56
28.	Таблица 8 – Динамика интенсивных показателей (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) заболеваемости РК населения Свердловской области.	С. 60
29.	Таблица 9 – Заболеваемость РК в Свердловской области по возрастным и гендерным группам (на 100 тыс. соответствующего населения).	С. 60
30.	Таблица 10 – Структура больных РК по возрастным категориям.	С. 61
31.	Таблица 11 – Заболеваемость ЗНК в управленческих округах Свердловской области в 2016 г..	С. 64

32. Таблица 12 – Соотношение удельного веса запущенных стадий ЗНК к показателю обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами. С. 67
33. Таблица 13 – Нормативные документы, регламентирующие медицинские осмотры населения. С. 68
34. Таблица 14 – Динамика выявления пациентов с меланомой кожи на медицинских осмотрах в Свердловской области за период с 2003 по 2017 гг.. С. 70
35. Таблица 15 – Структура пациентов МК, ранее прошедших диспансеризацию. С. 73
36. Таблица 16 – Структура пациентов РК, ранее прошедших диспансеризацию. С. 73
37. Таблица 17 – Динамика выявления больных раком кожи на медицинских осмотрах в Свердловской области за период с 2003 по 2017 гг.. С. 74
38. Таблица 18 – Акция «День диагностики меланомы» в России. С. 75
39. Таблица 19 – Результаты акции «Субботник против рака» в г. Екатеринбург. С. 76
40. Таблица 20 – Локализация МК исследуемой группы (n = 369). С. 79
41. Таблица 21 – Клинические характеристики МК (n = 369). С. 80
42. Таблица 22 – Критерии высокого риска развития МК по MacKie et al. (1989). Характеристика пациентов с МК (n = 369). С. 84
43. Таблица 23 – Структура признаков группы риска развития МК (по Quereux et al. 2011), выявленных у больных МК (n = 369). С. 84
44. Таблица 24 – Характеристика признаков группы риска у пациентов с МК. С. 85
45. Таблица 25 – Структура признаков группы риска развития МК (по J. R. Davies et al. 2015), выявленных у больных МК (n = 369). С. 86
46. Таблица 26 – Структура локализации меланомы кожи по данным литературы. С. 106

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник SAMscore (Self-assessment of melanoma risk score)

(Quéreux et al., 2011) [174]

Признаки: I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, возраст старше 60 лет, наличие веснушек, более 20 невусов на обеих руках, солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, место жительства в солнечном климате, меланома в анамнезе или меланома у родственника первой линии родства.

Оценка опросника:

- 1) наличие трех из семи признаков: I или II тип фоточувствительности кожи по Fitzpatrick, наличие веснушек, более 20 невусов на обеих руках, солнечный ожог в детстве или подростковом возрасте, место жительства в солнечном климате, меланома в анамнезе или меланома у родственника первой линии родства;
- 2) возраст до 60 лет и количество невусов более 20 на обеих руках;
- 3) возраст 60 лет или старше и наличие веснушек.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Результаты, полученные при анализе программой «SkinCancerStop»**Тест-опросник**

№	Результат	Рекомендации
1.	Низкий риск по возникновению злокачественных новообразований кожи	1. Динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога 1 раз в 3–5 лет. 2. Самообследование кожи 1 раз в год. 3. Избегать прямых солнечных лучей. 4. Солнцезащитные средства (одежда, шляпы, очки, крема).
2.	Высокий риск по возникновению злокачественных новообразований кожи	1. Динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога 1 раз в 6–12 месяцев. 2. Самообследование кожи 1 раз в 3 месяца. 3. Избегать прямых солнечных лучей. 4. Солнцезащитные средства (одежда, шляпы, очки, крема).

Имидж-анализ дерматоскопических изображений

№	Результат	Рекомендации
1.	Низкий риск злокачественности процесса	Плановая консультация врача-дерматовенеролога, проведение дерматоскопии с дальнейшей тактикой ведения.
2.	Средний риск злокачественности процесса	Консультация врача-дерматовенеролога, проведение дерматоскопии с дальнейшей тактикой ведения.
3.	Высокий риск злокачественности процесса	Консультация врача-онколога с дальнейшей тактикой ведения.